

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LISAMETHYLE 20 mg /2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
LISAMETHYLE 40 mg /2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
LISAMETHYLE 120 mg /2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
LISAMETHYLE 500 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LISAMETHYLE 20 mg /2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo: metilprednisolone sodio succinato 26,5 mg corrispondente a metilprednisolone 20 mg

LISAMETHYLE 40 mg /2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo: metilprednisolone sodio succinato 53,0 mg corrispondente a metilprednisolone 40 mg

LISAMETHYLE 120 mg /2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo: metilprednisolone sodio succinato 159,0 mg corrispondente a metilprednisolone 120 mg

LISAMETHYLE 500 mg polvere per soluzione iniettabile

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo: metilprednisolone sodio succinato 663,0 mg corrispondente a metilprednisolone 500 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

1. *Disordini endocrini*

Insufficienza adrenocorticale acuta (l'idrocortisone o il cortisone sono i farmaci di scelta: l'aggiunta di mineralcorticoidi può essere necessaria, soprattutto quando vengono usati gli analoghi sintetici).

2. *Malattie del collagene*

Durante una riacutizzazione o come terapia di mantenimento in particolari casi di Lupus eritematosus sistemico.

3. *Alterazioni dermatologiche*

- a. Pemfigo
- b. Eritema multiforme grave (Sindrome di Stevens-Johnson)
- c. Dermatite esfoliativa

4. *Stati allergici*

Controllo di condizioni allergiche gravi o inabilitanti non rispondenti alla terapia tradizionale, in caso di:

- a. Asma bronchiale

- b. Dermatite da contatto
- c. Malattia da siero
- d. Reazioni di ipersensibilità ai farmaci
- e. Edema angioneurotico, orticaria, shock anafilattico (in aggiunta all'adrenalina)

5. *Malattie gastrointestinali*

Colite ulcerosa (terapia sistemica o come clistere ritentivo o a goccia per far superare al paziente una fase particolarmente critica della malattia), ileite segmentaria.

6. *Stati edematosi*

Per indurre la diuresi o la remissione della proteinuria nella sindrome nefrosica senza uremia o di tipo idiopatico o dovute a lupus eritematosus sistemico.

7. *Sistema nervoso centrale*

Edema cerebrale da tumore primario o metastatico e/o associato a terapia chirurgica o radiante, riacutizzazioni della sclerosi multipla, lesioni acute del midollo spinale. Il trattamento deve iniziare entro 8 ore dal verificarsi del trauma.

8. *Affezioni neoplastiche*

Trattamento palliativo di: leucemie e linfomi negli adulti, leucemia acuta dell'infanzia.

Terapia palliativa dei tumori in fase molto avanzata.

LISAMETHYLE può anche essere usato nelle seguenti condizioni:

- a. Neurodermite generalizzata;
- b. Febbre reumatica acuta;
- c. Shock grave: emorragico, traumatico, chirurgico. Nei casi di shock grave, l'uso di LISAMETHYLE endovena può aiutare nel ripristino della situazione emodinamica. La terapia corticosteroidica non deve essere considerata come sostituzione dei metodi standard per combattere lo shock ma esperienze recenti indicano che l'uso concomitante di dosi massive di corticosteroidi, insieme ad altre misure terapeutiche, può aumentare l'indice di sopravvivenza.
- d. Ustioni esofagee: in caso di ustioni esofagee dovute ad ingestione di agenti caustici, la terapia corticosteroidica ha diminuito l'incidenza di aderenze e di morbidità. Per esplicare la loro azione i corticosteroidi devono essere somministrati entro 48 ore dalla avvenuta ustione. Uno steroide a rapida azione come LISAMETHYLE può essere somministrato insieme a fluidi e antibiotici, quale trattamento iniziale. Dopo esofagoscopia la somministrazione del farmaco può essere interrotta in pazienti che non presentano ustioni. Il trattamento di questi pazienti con danno esofageo devono continuare con metilprednisolone acetato iniettabile o compresse, se tollerato, più antibiotici e drenaggio.
- e. Prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia antitumorale.
- f. Terapia adiuvante nelle gravi pneumopatie da *Pneumocystis jirovecii* in soggetti affetti da A.I.D.S. La somministrazione deve essere effettuata entro 24 ore dall'inizio del trattamento antimicrobico.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

La dose deve essere stabilita in considerazione della condizione clinica da trattare e della sua gravità.

Si raccomanda di usare la dose minima efficace e per il minor tempo possibile.

Il trattamento deve essere adattato alla risposta osservata e il mantenimento deve essere stabilito con una titolazione graduale che consente di ottenere una risposta clinica adeguata.

In caso di trattamento a lungo termine il medicinale deve essere sospeso gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

Terminato il trattamento di emergenza, considerare l'uso di una formulazione iniettabile ad azione più lunga o di una formulazione orale.

In caso di un trattamento ad alte dosi, la dose raccomandata di LISAMETHYLE (metilprednisolone sodio succinato) è di 30 mg/kg somministrata per via endovenosa in un intervallo di tempo di almeno 30 minuti. La dose può essere ripetuta ogni 4-6 ore nell'arco di 48 ore. Il trattamento con dosi elevate deve essere continuato

fino a stabilizzazione delle condizioni cliniche; tuttavia, non deve essere protratto oltre le 48-72 ore. L'utilizzo di dosi elevate a breve termine può determinare l'insorgenza di ulcera peptica; pertanto, si raccomanda l'associazione di un trattamento profilattico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Episodi di riacutizzazione di lupus eritematoso sistemico e stati edematosi causati da glomerulonefrite o nefrite lupica:

Si raccomanda una somministrazione endovenosa pulsata di 250 – 1000 mg al giorno per 1-3 giorni.

In caso di riacutizzazione di stati patologici o in assenza di risposta alle terapie standard si raccomandano i seguenti boli endovenosi:

Sclerosi multipla: 1 g al giorno per via endovenosa per 3-5 giorni.

Lesioni acute del midollo spinale:

Il trattamento deve essere iniziato entro le 8 ore dal trauma con un bolo di 30mg/kg da somministrare nell'arco di 15 minuti, seguito da un intervallo di 45 minuti e da un'infusione di mantenimento di 5,4 mg/kg per ora durante le successive 23 ore.

La scelta del trattamento deve essere fatta caso per caso, con un attento bilancio del beneficio/rischio, e facendo riferimento alle Linee Guida ufficiali.

È inoltre necessario un rigoroso monitoraggio del traumatizzato, visto l'alto rischio di tossicità legato all'elevata dose di metilprednisolone somministrata.

Terapia palliativa nel tumore in fase molto avanzata:

La dose raccomandata è di 120 mg al giorno; è necessario valutare attentamente caso per caso il ricorso ad un trattamento di breve durata.

Profilassi della nausea e del vomito associati a chemioterapia antitumorale lievemente o moderatamente emetizzante:

120-240 mg di LISAMETHYLE, anche in associazione con una fenotiazina, un'ora prima della chemioterapia. Seguono una seconda dose di LISAMETHYLE al momento della chemioterapia ed una finale da somministrare prima della dimissione.

Profilassi della nausea e del vomito associati a chemioterapia altamente emetizzante:

240 mg di LISAMETHYLE associato a 1-2,5 mg di droperidolo o 1,5-2 mg/kg di metoclopramide un'ora prima della chemioterapia.

Seguono una seconda dose di LISAMETHYLE al momento della chemioterapia ed una finale da somministrare prima della dimissione.

In ogni caso si raccomanda la brevità del trattamento.

Terapia adiuvante della polmonite da Pneumocystis jiroveci grave nei pazienti con A.I.D.S.:

0,5 mg/kg ogni 6 ore per 10 giorni. La somministrazione deve avvenire entro 72 ore dall'inizio della terapia antimicrobica.

Per le altre indicazioni la dose iniziale può variare da 10 a 40 mg di metilprednisolone a seconda della condizione clinica da trattare.

In caso di condizioni acute e gravi possono essere necessarie dosi più elevate. In tali evenienze è fortemente raccomandata la brevità del trattamento.

La dose iniziale deve essere somministrata per via endovenosa nell'arco di più minuti.

Le dosi successive possono essere somministrate per via endovenosa o intramuscolare, la scelta della via di somministrazione deve tenere conto della condizione da trattare e della risposta ottenuta.

La terapia corticosteroidica è una terapia adiuvante e non sostitutiva della terapia convenzionale.

Qualora, durante il trattamento di una malattia cronica, si nota una remissione, il farmaco deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età superiore ai 3 anni la dose deve essere guidata, piuttosto che dall'età e dal peso, dalla gravità della condizione da trattare e dalla risposta ottenuta.

La dose non deve essere inferiore a 0,5 mg/kg al giorno.

Il dosaggio deve essere ridotto gradualmente nel caso in cui il trattamento è stato prolungato per più giorni.

Modo di somministrazione

LISAMETHYLE può essere somministrato mediante iniezione endovenosa, intramuscolare, per fleboclisi e attraverso pompa di infusione.

In caso di emergenza, preferire la via di somministrazione endovenosa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

LISAMETHYLE è inoltre controindicato:

- in pazienti con infezioni micotiche sistemiche;
- nell'utilizzo per somministrazione intratecale;
- nell'utilizzo per somministrazione per via epidurale;
- in bambini prematuri, nei neonati e nei bambini sotto i tre anni di età (vedere paragrafo 4.4)

La somministrazione di vaccini vivi, vivi attenuati è controindicata in pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Dal momento che l'insorgenza di effetti indesiderati è in rapporto al dosaggio e alla durata del trattamento, è necessario valutare attentamente tali fattori in ogni singolo paziente.

In corso di terapia si suggerisce di ridurre gradualmente la posologia allo scopo di trovare la più bassa dose di mantenimento (vedere paragrafo 4.2).

Effetti immunosoppressivi/Aumentata suscettibilità alle infezioni

I corticosteroidi possono aumentare la suscettibilità alle infezioni, possono mascherare alcuni segni di infezione e durante il loro impiego si possono verificare infezioni intercorrenti; valutare l'opportunità di istituire un'adeguata terapia antibiotica.

Può verificarsi una diminuzione della resistenza e incapacità di localizzare l'infezione durante il trattamento con corticosteroidi. Infezioni causate da virus, batteri, funghi, protozoi e organismi elmintici in ogni parte del corpo possono essere associate all'uso dei corticosteroidi da soli o in associazione ad altri agenti immunosoppressori che hanno effetto sull'immunità cellulare, umorale e sulla funzione neutrofila. Queste infezioni possono essere lievi, ma anche gravi ed in alcuni casi fatali. All'aumentare delle dosi di corticosteroidi aumenta il tasso di incidenza delle infezioni.

Persone trattate con farmaci immunosoppressori sono più suscettibili alle infezioni rispetto ad individui sani. Varicella e morbillo, ad esempio, possono avere un decorso più serio o anche fatale in bambini non immuni o in adulti sottoposti a terapia con corticosteroidi.

La somministrazione di vaccini vivi o attenuati è controindicata in pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi. Diminuendo la risposta immunitaria, il metilprednisolone può aumentare gli effetti indesiderati dei vaccini viventi, fino ad arrivare allo sviluppo di malattie dovute alla disseminazione virale. Vaccini morti o inattivi possono essere somministrati a pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi, sebbene la risposta a questi vaccini può essere diminuita. In pazienti che ricevono dosi non-immunosoppressive di corticosteroidi possono essere intraprese particolari procedure di immunizzazione. Durante il trattamento corticosteroidico i pazienti non devono essere vaccinati contro il vaiolo.

Non effettuare altri procedimenti di immunizzazione in pazienti sotto terapia corticosteroidica, particolarmente a dosi elevate, a causa dei rischi possibili di complicazioni neurologiche e di una diminuita risposta anticorpale.

La somministrazione di corticosteroidi può ridurre o abolire la risposta ai test cutanei. L'impiego di LISAMETHYLE nella tubercolosi attiva va limitato a quei casi di malattia fulminante o disseminata in cui il corticosteroide è usato per il trattamento della malattia sotto un opportuno regime antitubercolare.

Se i corticosteroidi sono somministrati in pazienti con tubercolosi latente o con risposta positiva alla tubercolina, è necessaria una stretta sorveglianza in quanto si può verificare una riattivazione della malattia in particolare nei pazienti immunocompromessi nei quali deve essere valutata l'opportunità di una terapia antitubercolare. In questi pazienti deve inoltre essere considerata la possibilità di attivazione di altre infezioni latenti. Durante una terapia prolungata, deve essere istituita una copertura chemioprolattica.

Si sono verificati casi di sarcoma di Kaposi in pazienti trattati con corticosteroidi.

L'interruzione del trattamento può portare a regressione della malattia.

Effetti sul sistema immunitario

Possono verificarsi reazioni allergiche. Poiché si sono avuti rari casi di reazioni cutanee e reazioni anafilattiche/anafilattoidi in pazienti sottoposti a terapia con corticosteroidi, devono essere prese le opportune precauzioni prima della somministrazione, particolarmente quando il paziente risulti alla anamnesi allergico ai medicinali.

Effetti sul sistema endocrino

Nei pazienti in terapia corticosteroidica sottoposti a stress inusuale, è indicato un aumento della dose di corticosteroidi ad azione rapida prima, durante e dopo la situazione di stress.

Dosi farmacologiche di corticosteroidi somministrati per periodi prolungati possono condurre a soppressione del sistema ipotalamo-pituitario-surrenalico (HPA) (insufficienza corticosurrenale secondaria). Il grado e la durata dell'insufficienza corticosurrenale secondaria sono variabili nei pazienti e dipendono dalla dose, frequenza, tempo di somministrazione e durata della terapia con glucocorticoidi. Questo effetto può essere minimizzato con una terapia a giorni alterni. Inoltre, l'interruzione brusca del trattamento con glucocorticoidi può portare all'insufficienza corticosurrenale acuta con un esito fatale. L'insufficienza corticosurrenale secondaria indotta dal farmaco può essere minimizzata mediante una riduzione graduale del dosaggio. Questo tipo di insufficienza relativa può persistere per mesi dopo l'interruzione della terapia; pertanto, se il paziente è soggetto a condizioni di stress durante questo periodo, si deve adottare una idonea terapia ormonale.

Una "sindrome da astinenza" da steroidi apparentemente non correlata a insufficienza corticosurrenalica, può verificarsi anche dopo l'interruzione improvvisa di glucocorticoidi. Questa sindrome comprende sintomi quali: anoressia, nausea, vomito, letargia, mal di testa, febbre, dolori articolari, desquamazione, mialgia, perdita di peso e/o ipotensione. Questi effetti si pensa siano dovuti al cambiamento repentino della concentrazione di glucocorticoidi, piuttosto che bassi livelli di corticosteroidi.

Dato che i glucocorticoidi possono causare o aggravare la sindrome di Cushing, la loro somministrazione deve essere evitata nei pazienti con la malattia di Cushing.

Nei pazienti con ipotiroidismo, l'effetto dei corticosteroidi è aumentato.

Metabolismo e nutrizione

I corticosteroidi, incluso il metilprednisolone, possono aumentare i livelli di glucosio nel sangue, peggiorare un diabete preesistente e predisporre al diabete mellito i pazienti sottoposti a terapia prolungata con corticosteroidi.

Disturbi psichiatrici

I corticosteroidi possono provocare disturbi psichiatrici quali: euforia, insonnia, sbalzi d'umore, cambiamenti di personalità, depressione grave fino a evidenti manifestazioni psicotiche. Inoltre, una instabilità emotiva preesistente o tendenze psicotiche possono essere aggravate dai corticosteroidi che in tal caso vanno somministrati solo nei casi di effettiva necessità e sotto stretta sorveglianza.

Steroidi per uso sistemico possono causare reazioni avverse di tipo psichiatrico potenzialmente severe. I sintomi si manifestano tipicamente dopo pochi giorni o settimane dall'inizio del trattamento. La maggior parte delle reazioni regredisce con la diminuzione della dose o con l'interruzione del trattamento, sebbene possono essere

necessari trattamenti specifici. Si sono manifestati effetti psicologici a seguito dell'interruzione della terapia con corticosteroidi, ma la frequenza di questi effetti non è nota.

Pazienti e familiari devono chiedere consiglio al medico se il paziente manifesta sintomi psicologici, specialmente se si sospetta depressione e idee suicide. Pazienti e familiari devono essere informati dei possibili disturbi psichiatrici che possono manifestarsi durante o immediatamente dopo la riduzione graduale della dose o dopo l'interruzione degli steroidi.

Effetti sul sistema nervoso

I corticosteroidi devono essere usati con cautela in pazienti con attacchi epilettici.

I corticosteroidi devono essere usati con cautela in pazienti con miastenia grave (vedere anche quanto riportato nella sezione Apparato Muscoloscheletrico).

Sebbene alcune sperimentazioni cliniche controllate abbiano mostrato l'efficacia dei corticosteroidi nell'accelerare la risoluzione delle esacerbazioni acute della sclerosi multipla, non hanno evidenziato effetti dei corticosteroidi sull'esito finale o sul decorso naturale della malattia. Gli studi mostrano tuttavia la necessità di dosi relativamente elevate di corticosteroidi per dimostrare un effetto significativo.

Sono stati segnalati eventi medici gravi in associazione con le vie di somministrazione intratecale/epidurale (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati segnalati casi di lipomatosi epidurale in pazienti trattati con corticosteroidi, in genere con l'uso a lungo termine a dosi elevate.

Effetti oculari

Inoltre questi farmaci vanno usati con estrema cautela in pazienti con herpes simplex oculare a causa di una possibile perforazione corneale.

L'uso prolungato dei corticosteroidi può produrre cataratta subcapsulare posteriore e cataratta nucleare (in particolar modo nei bambini), esoftalmo, o aumento della pressione intraoculare, che può generare glaucoma con possibile danno al nervo ottico.

Nei pazienti trattati con glucocorticoidi possono stabilizzarsi infezioni fungine o virali secondarie dell'occhio.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi.

Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

La corioretinopatia sierosa centrale può causare distacco della retina.

Effetti sul sistema cardiovascolare

Se si utilizzano dosi elevate e cicli prolungati, gli eventi avversi da glucocorticoidi sul sistema cardiovascolare, come la dislipidemia e l'ipertensione, possono predisporre i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare già pre-esistenti a ulteriori effetti cardiovascolari. Di conseguenza, i corticosteroidi devono essere impiegati con giudizio in tali pazienti e l'attenzione deve essere rivolta alla modificazione del rischio e se necessario ad un ulteriore monitoraggio cardiaco. Basse dosi e una terapia a giorni alterni possono ridurre l'incidenza di complicanze durante la terapia con corticosteroidi.

Esistono segnalazioni di aritmie cardiache e/o collassi circolatori e/o arresto cardiaco a seguito di somministrazioni rapide di dosi elevate (superiori a 500 mg) per via endovenosa di LISAMETHYLE. Queste reazioni sono apparse soprattutto in soggetti che avevano subito trapianti renali e pare siano dovute in qualche caso alla velocità di somministrazione, ad es. quando la dose viene somministrata in tempo inferiore ai 10 minuti.

L'uso di LISAMETHYLE in questa condizione patologica non è tra le indicazioni elencate, tuttavia i medici devono essere informati di questa evenienza.

È stata riportata bradicardia durante o dopo la somministrazione di dosi elevate di metilprednisolone sodio succinato che può essere correlata alla velocità o alla durata dell'infusione.

Corticosteroidi sistemici devono essere usati con cautela nei casi di insufficienza cardiaca congestizia, solo se strettamente necessario.

Con l'utilizzo di corticosteroidi sono stati segnalati casi di trombosi, inclusa tromboembolia venosa. Di conseguenza, i corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti che soffrono o che possono essere predisposti a disturbi tromboembolici.

I corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti con ipertensione.

Effetti sull'apparato gastrointestinale

Elevate dosi di corticosteroidi possono produrre pancreatite acuta.

Non c'è accordo comune sul fatto che i corticosteroidi siano direttamente responsabili delle ulcere peptiche manifestatesi durante la terapia (vedere paragrafo 4.2); ad ogni modo, la terapia con glucocorticoidi può mascherare i sintomi dell'ulcera peptica così che si possono verificare emorragie e perforazioni senza dolore significativo.

La terapia con glucocorticoidi può mascherare peritonite o altri segni o sintomi associati a patologie gastrointestinali come perforazione, ostruzione o pancreatite. In associazione con FANS, aumenta il rischio di sviluppare ulcere gastrointestinali.

Gli steroidi devono essere usati con cautela in caso di coliti ulcerose non specifiche se vi è pericolo di perforazione; ascessi o altra infezione piogena; diverticoliti; anastomosi intestinali recenti; ulcera peptica latente o attiva.

Effetti epatobiliari

Il metilprednisolone somministrato per via endovenosa ciclica pulsata (in genere alla dose iniziale ≥ 1 g/giorno) può provocare lesione epatica indotta da farmaco, compresi epatite acuta o aumento degli enzimi epatici. Sono stati segnalati rari casi di epatotossicità. Il tempo di insorgenza può essere di diverse settimane o maggiore. Nella maggior parte dei casi segnalati è stata osservata la risoluzione degli eventi avversi dopo la sospensione del trattamento. Di conseguenza, è necessario un monitoraggio adeguato.

Effetti sull'apparato muscolo-scheletrico

È stata osservata miopatia acuta con l'uso di alte dosi di corticosteroidi, specialmente in pazienti con disturbi della trasmissione neuromuscolare (miastenia grave), o in pazienti che ricevono terapia concomitante con farmaci anticolinergici, quali bloccanti neuromuscolari (pancuronio). Questa miopatia è generalizzata e può coinvolgere muscoli dell'occhio e dell'apparato respiratorio causando tetraparesi. Può verificarsi aumento della creatinasi. Il miglioramento clinico o la guarigione, a seguito dell'interruzione dei corticosteroidi, può richiedere settimane o anni.

L'osteoporosi è un effetto indesiderato comune, ma non sempre riconosciuto, associato ad un uso prolungato di glucocorticoidi ad alte dosi.

Disturbi renali ed urinari

Si richiede cautela in pazienti con sclerosi sistemica, poiché è stata osservata una maggiore incidenza di crisi renale da sclerodermia con l'utilizzo di corticosteroidi, incluso il metilprednisolone.

I corticosteroidi devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza renale.

Esami di laboratorio

Dosi medie o elevate di idrocortisone e cortisone possono causare aumento della pressione sanguigna, ritenzione di acqua e sali, e aumentata escrezione di potassio. Tali effetti sono meno probabili con l'uso dei derivati sintetici eccetto quando usati ad alte dosi. Potrebbero essere necessarie una dieta povera di sali e una integrazione di potassio.

Tutti i corticosteroidi aumentano l'escrezione di calcio.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

I corticosteroidi non sono indicati per, e quindi non devono essere usati per, il trattamento di lesioni cerebrali traumatiche. I risultati di uno studio multicentrico hanno infatti mostrato un aumento della mortalità nelle 2 settimane o 6 mesi dopo l'infortunio, nei pazienti trattati con metilprednisolone sodio succinato rispetto al placebo. Non è stata stabilita una relazione causale con il trattamento con il metilprednisolone sodio succinato.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non deve essere dato ai bambini prematuri, nei neonati e nei bambini sotto i tre anni di età.

Particolare attenzione deve essere riservata allo sviluppo corporeo di neonati e bambini sottoposti a prolungata terapia a base di corticosteroidi. Si può avere ritardo nella crescita nei bambini sottoposti a terapia giornaliera prolungata o terapia a giorni alterni con glucocorticoidi, e l'uso di un tale regime deve essere ristretto alle indicazioni più urgenti. La terapia a giorni alterni con glucocorticoidi generalmente evita o riduce al minimo questo effetto collaterale.

Bambini in terapia prolungata con corticosteroidi sono particolarmente a rischio di aumento della pressione intracranica.

Alte dosi di corticosteroidi possono produrre pancreatite nei bambini.

L'uso di metilprednisolone nel neonato prematuro può indurre l'insorgenza di cardiomiopatia ipertrofica.

Informazioni sugli eccipienti

Sodio

LISAMETHYLE 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml, 120 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè è praticamente "senza sodio".

Uso negli anziani

Si raccomanda cautela con trattamento prolungato con corticosteroidi negli anziani a causa di un potenziale aumento del rischio di osteoporosi, oltre a un aumentato rischio di ritenzione di liquidi con conseguente possibile ipertensione.

Altro

Nei pazienti ipotiroidei o affetti da cirrosi epatica la risposta ai corticosteroidi può aumentare.

Dal momento che le complicanze del trattamento con glucocorticoidi sono dipendenti dalla dose e dalla durata del trattamento, deve essere presa in ogni singolo caso una decisione sul rapporto rischio/beneficio per quanto riguarda dose e durata del trattamento e se la terapia debba essere giornaliera o intermittente. Per controllare la condizione sotto trattamento, deve essere usata la dose più bassa possibile di corticosteroidi e, quando è possibile, la riduzione del dosaggio deve essere graduale.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5).

L'acido acetilsalicilico e farmaci anti-infiammatori non steroidei devono essere usati con cautela in associazione con corticosteroidi in pazienti affetti da ipoprotrombinemia.

Una crisi da feocromocitoma, che può essere fatale, è stata riportata dopo somministrazione di corticosteroidi sistemici. In pazienti con feocromocitoma sospetto o identificato, i corticosteroidi devono essere somministrati solo dopo un'appropriata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metilprednisolone è un substrato dell'enzima del citocromo P450 (CYP) ed è principalmente metabolizzato dall'enzima CYP3A4. L'enzima CYP3A4 è l'enzima dominante della più abbondante sottofamiglia CYP nel fegato dell'uomo adulto. Questo catalizza la 6 β -idrossilazione degli steroidi, passaggio fondamentale nel metabolismo di fase I sia per i corticosteroidi di sintesi che per quelli endogeni. Molte altre sostanze sono

substrati del CYP3A4, alcune delle quali (così come altri farmaci) hanno dimostrato di alterare il metabolismo dei glucocorticoidi per induzione (up-regolazione) o inibizione dell'enzima CYP3A4.

Inibitori del CYP3A4: i medicinali che inibiscono l'attività del CYP3A4 generalmente diminuiscono la clearance epatica e aumentano la concentrazione plasmatica dei medicinali substrato del CYP3A4, tra cui il metilprednisolone. In presenza di un inibitore del CYP3A4 può essere necessario titolare la dose di metilprednisolone per evitare tossicità da steroidi.

Induttori del CYP3A4: i medicinali che inducono l'attività del CYP3A4 generalmente aumentano la clearance epatica, generando una diminuzione della concentrazione plasmatica dei medicinali substrato del CYP3A4. La co-somministrazione può richiedere un aumento della dose di metilprednisolone per ottenere gli effetti attesi.

Substrati del CYP3A4: in presenza di un altro substrato del CYP3A4 la clearance epatica del metilprednisolone può essere alterata, con la conseguente necessità di aggiustamento della dose. È possibile che gli effetti indesiderati associati all'uso della singola sostanza si verifichino maggiormente se i farmaci sono co-somministrati.

Effetti di mediazione non CYP3A4 dipendenti: altre interazioni o effetti che possono verificarsi con il metilprednisolone sono descritti nella tabella 1 riportata di seguito.

La tabella 1 fornisce una lista e la descrizione delle interazioni e degli effetti più comuni o clinicamente importanti che si possono verificare con il metilprednisolone.

Tabella 1. Effetti ed interazioni di medicinali e sostanze con il metilprednisolone

Categoria di farmaco Farmaco o sostanza	Effetto/interazione
Antibatterico - ISONIAZIDE	Inibitore del CYP3A4. Vi è anche un potenziale aumento dell'effetto del metilprednisolone sul tasso di acetilazione e la clearance di isoniazide.
Antibiotico, Antitubercolare - RIFAMPICINA	Induttore del CYP3A4
Anticoagulanti (orali)	L'effetto del metilprednisolone sugli anticoagulanti orali è variabile. Sono stati riportati casi in cui gli effetti degli anticoagulanti sono risultati aumentati o ridotti se somministrati contemporaneamente ai corticosteroidi. Pertanto l'indice di coagulazione deve essere monitorato per mantenere l'effetto anticoagulante atteso.
Anticonvulsivanti - CARBAMAZEPINA	Induttore (e substrato) del CYP3A4
Anticonvulsivanti - FENOBARBITAL - FENITOINA	Induttori del CYP3A4
Anticolinergici - BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI	I corticosteroidi possono influenzare l'effetto degli anticolinergici. 1) È stata osservata una miopatia acuta in caso di somministrazione contemporanea di alte dosi di corticosteroidi e anticolinergici, quali i bloccanti neuromuscolari (vedere paragrafo 4.4). 2) È stato riportato antagonismo degli effetti bloccanti neuromuscolari di pancuronio e vecuronio in pazienti che prendevano corticosteroidi. Questo tipo di interazione è possibile con tutti i bloccanti neuromuscolari di tipo competitivo.
Anticolinesterasici	Gli steroidi possono ridurre gli effetti degli anticolinesterasici nella miastenia grave.
Antidiabetici	Poiché i corticosteroidi possono aumentare le concentrazioni di glucosio nel sangue, può essere richiesta una modifica posologica dei farmaci

	antidiabetici.
Antiemetici - APREPITANT - FOSAPREPITANT	Inibitori (e substrati) del CYP3A4
Antifungini - ITRACONAZOLO - KETOCONAZOLO	Inibitori (e substrati) del CYP3A4
Antivirali - INIBITORI DELLE PROTEASI DELL'HIV	Inibitori (e substrati) del CYP3A4 1) Gli inibitori delle proteasi dell'HIV, quali l'indinavir e ritonavir, possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei corticosteroidi. 2) I corticosteroidi possono indurre il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV diminuendone le concentrazioni plasmatiche.
Promotori farmacocinetici -COBICISTAT	Inibitore del CYP3A4
Inibitori dell'aromatasi - AMINOGLUTETIMIDE	L'aminoglutetimide provoca soppressione surrenalica che può esacerbare le alterazioni endocrine causate da una prolungata terapia con glucocorticoidi.
Bloccanti del canale del calcio - DILTIAZEM	Inibitore (e substrati) del CYP3A4
Contraccettivi orali -ETINILESTRADIOLO/NORETINDRONE	Inibitore (e substrati) del CYP3A4
SUCCO DI POMPELMO	Inibitore del CYP3A4
Immunosoppressori - CICLOSPORINA	Inibitori (e substrati) del CYP3A4 1) L'uso concomitante di metilprednisolone e ciclosporina determina l'inibizione del reciproco metabolismo, questo può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'uno o di entrambi i farmaci. Pertanto è possibile che, eventi avversi associati all'uso di ciascuna sostanza somministrata singolarmente, si possano verificare più facilmente in caso di co-somministrazione dei due farmaci. 2) Sono stati segnalati casi di convulsioni in corso di trattamento con ciclosporina e metilprednisolone.
Immunosoppressori - CICLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	Substrati del CYP3A4
Antibiotici macrolidi - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	Inibitori (e substrati) del CYP3A4
Antibiotici macrolidi - TROLEANDOMICINA	Inibitore del CYP3A4
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) - ASPIRINA ad alte dosi (acido acetilsalicilico)	1) Può verificarsi un aumento dell'incidenza di sanguinamento gastrointestinale e ulcerazioni nel caso di assunzione contemporanea di corticosteroidi e FANS. 2) In caso di somministrazione di dosi elevate di aspirina, il metilprednisolone può aumentarne la clearance, il che può determinare la diminuzione dei livelli sierici dei salicilati. L'interruzione del trattamento con metilprednisolone può provocare l'aumento dei livelli sierici dei salicilati, che potrebbe causare un aumentato rischio di tossicità da salicilati.
Agenti riduttori di potassio	Quando i corticosteroidi vengono somministrati in

	concomitanza con gli agenti riduttori di potassio (per esempio, diuretici), i pazienti devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di ipopotassiemia. È possibile anche un aumento del rischio di ipopotassiemia con l'uso concomitante di corticosteroidi con amfotericina B, xantine, o beta2-agonisti.
--	---

L'assunzione concomitante di troleandomicina, eritromicina o ketoconazolo può aumentare gli effetti del farmaco.

L'effetto del metilprednisolone può essere aumentato anche dalla somministrazione di metotrexate.

Il metilprednisolone, inoltre, può far precipitare crisi miasteniche in presenza di farmaci anticolinesterasici (neostigmina, piridostigmina).

L'azione glucomineralcorticoide del metilprednisolone, e in particolare l'effetto di ritenzione del sodio e di perdita del potassio, possono ridurre l'efficacia di una preesistente terapia antiipertensiva o potenziare la tossicità dei diuretici o della digossina. Anche la risposta agli agenti ipoglicemizzanti (orali o insulina) risulta ridotta nei pazienti diabetici.

Il metilprednisolone, infine, riduce l'efficacia a livello neuromuscolare del pancuronio, può determinare la necessità di un aggiustamento della dose nei soggetti in trattamento con psicofarmaci (ansiolitici e antipsicotici), aumenta la risposta agli agenti simpaticomimetici (come ad esempio il salbutamolo) e può modificare i livelli ematici di teofillina.

Incompatibilità

Per evitare problemi di compatibilità e di stabilità, si raccomanda di somministrare il metilprednisolone sodio succinato separatamente dalle altre sostanze che vengono somministrate per via endovenosa. I farmaci che sono fisicamente incompatibili in soluzione con metilprednisolone sodio succinato comprendono, ma non si limitano solo a: sodio allopurinolo, doxapram cloridrato, tigeiciclina, diltiazem cloridrato, ma oltre questi comprendono anche gluconato di calcio, bromuro di vecuronio, bromuro di rocuronio, cisatracurio besilato, glicopirrolato, propofol (vedere paragrafo 6.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

I corticosteroidi hanno mostrato di ridurre la fertilità negli studi sugli animali. (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Alcuni studi condotti nell'animale da laboratorio hanno mostrato che i corticosteroidi, somministrati alle madri ad alte dosi, possono indurre malformazioni fetali (vedere paragrafo 5.3). Dal momento che non sono stati eseguiti studi adeguati sulla riproduzione umana con l'uso di metilprednisolone, questo medicinale deve essere somministrato durante la gravidanza solo se strettamente necessario, alla più bassa dose possibile e dopo una accurata valutazione dei benefici rispetto al rischio potenziale per la madre ed il feto.

Alcuni corticosteroidi attraversano facilmente la placenta. Uno studio retrospettivo ha trovato un aumento di incidenza di basso peso alla nascita nei bambini nati da madri in trattamento con corticosteroidi. I bambini nati da madri trattate con dosi elevate di corticosteroidi durante la gravidanza devono essere tenuti sotto controllo e devono essere valutati i segni di insufficienza surrenale, anche se l'insufficienza surrenalica neonatale sembra essere rara nei bambini che sono stati esposti in utero ai corticosteroidi.

Casi di cataratta sono stati osservati in bambini nati da madri trattate con corticosteroidi a lungo termine durante la gravidanza.

Non sono noti effetti dei corticosteroidi sul travaglio e sul parto.

Allattamento

I corticosteroidi sono escreti nel latte materno. I corticosteroidi presenti nel latte materno possono ritardare la crescita e interferire con la produzione dei glucocorticoidi endogeni nei lattanti. Poiché non sono disponibili studi adeguati sulla riproduttività nell'uomo per l'uso di glucocorticoidi, questo farmaco deve essere somministrato alle madri che allattano solo se il beneficio della terapia supera il potenziale rischio per il bambino.

Nelle donne in stato di gravidanza e nelle donne che allattano al seno, il medicinale deve essere somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il controllo diretto del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'effetto dei corticosteroidi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari non è stato valutato in maniera sistematica. Effetti indesiderati, come capogiri, vertigini, disturbi visivi, e la stanchezza, euforia o turbe dell'umore sono possibili dopo il trattamento con corticosteroidi. Se tali effetti indesiderati dovessero presentarsi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con le vie di somministrazione controindicate intratecale/epidurale sono state segnalate le seguenti reazioni avverse: aracnoidite, disfunzione gastrointestinale/vescicale, cefalea, meningite, paraparesi/paraplegia, convulsioni, disturbi sensoriali. La frequenza di queste reazioni avverse non è nota.

In corso di terapia corticosteroidica, specialmente se intensa e prolungata, possono insorgere alcuni fra i seguenti effetti indesiderati:

Tabella 2. Reazioni avverse

Classe organo sistemica (MedDRA)	Frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Infezioni, infezioni opportunistiche, peritonite#.
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Leucocitosi
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattoide o anafilattica.
<i>Patologie endocrine</i>	Aspetto cushingoide, Ipopituitarismo, Sindrome da astinenza steroidea.
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Acidosi metabolica, ritenzione di sodio, ritenzione di fluidi, alcalosi ipokaliemica, dislipidemia alterata tolleranza al glucosio, aumentato fabbisogno di insulina (o di ipoglicemizzanti orali nei diabetici), lipomatosi, aumento dell'appetito (che si può tradurre in un aumento di peso).
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Disturbi affettivi (tra cui umore depresso, euforia, instabilità affettiva, dipendenza psicologica, ideazione suicidaria), disturbi psicotici (compresi mania, delirio, allucinazioni, schizofrenia) disturbi mentali, cambiamenti della personalità, stato confusionale, ansia, sbalzi d'umore, comportamento anormale, insonnia, irritabilità.
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Lipomatosi epidurale, aumento della pressione intracranica (con papilledema [ipertensione endocranica benigna]), convulsioni, amnesia, disturbi cognitivi, vertigini, cefalea.
<i>Patologie dell'occhio</i>	Corioretinopatia, cataratta glaucoma, esoftalmo,

	visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4).
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>	Insufficienza cardiaca congestizia (in pazienti sensibili), aritmie cardiache.
<i>Patologie vascolari</i>	Eventi trombotici, ipotensione o ipertensione.
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Embolia polmonare, singhiozzo.
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Ulcera peptica (con possibile perforazione ed emorragia da ulcera peptica), perforazione intestinale, emorragia gastrica, pancreatite, esofagite ulcerativa, esofagite, distensione addominale, dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea e vomito.
<i>Patologie epatobiliari</i>	Epatite, aumento degli enzimi epatici (Aumento dell'alanina-aminotransaminasi, aumento della aspartato-aminotransaminasi).
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Angioedema, irsutismo, petecchie, ecchimosi, atrofia della cute e degli annessi cutanei, eritema, iperidrosi, strie cutanee, eruzioni cutanee, prurito, orticaria, acne, assottigliamento e fragilità della cute, iperpigmentazione o ipopigmentazione, ascessi sterili.
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Debolezza muscolare, mialgia, miopatia, atrofia muscolare, osteoporosi, osteonecrosi della testa del femore e dell'omero, frattura patologica, artropatie neuropatiche, artralgia, ritardo della crescita, fragilità ossea.
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Irregolarità mestruali.
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Difficoltà di cicatrizzazione, edema periferico, affaticamento, malessere, reazione al sito di iniezione.
<i>Esami diagnostici</i>	Aumento della pressione intraoculare, diminuita tolleranza ai carboidrati, diminuita concentrazione di potassio nel sangue, aumento di calcio nelle urine, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento di urea nel sangue, soppressione di reazioni ai test cutanei*.
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	Frattura da compressione vertebrale. Rottura del tendine (in particolare del tendine di Achille).

*Non MedDRA PT

La peritonite può essere il segno o sintomi primario di una patologia gastrointestinale come perforazione, ostruzione o pancreatite (vedere paragrafo 4.4)

Popolazione pediatrica

<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Disturbo della crescita
--	-------------------------

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono sindromi da sovradosaggio di corticosteroidi. In caso di sovradosaggio acuto è possibile la comparsa di aritmie cardiache e/o collasso cardiocircolatorio. Casi di tossicità acuta e/o morte per sovradosaggio da corticosteroidi sono rari. Non ci sono antidoti in caso di sovradosaggio di corticosteroidi, il trattamento è di sostegno e sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi sistemici, glucocorticoidi

Codice ATC: H02AB04

LISAMETHYLE, sale sodico dell'estere succinico del metilprednisolone, è uno steroide di sintesi dotato di una potente azione anti-infiammatoria superiore a quella del prednisolone e una minore tendenza alla ritenzione di sodio e acqua.

Il metilprednisolone sodio succinato ha lo stesso metabolismo ed azione antinfiammatoria del metilprednisolone. Somministrati per via parenterale in quantità equimolari, le due molecole dimostrano un'attività biologica equivalente. La potenza relativa del metilprednisolone sodio succinato e dell'idrocortisone sodio succinato, come dimostrato dalla diminuzione della conta degli eosinofili dopo somministrazione endovenosa, è di quattro a uno.

Lo studio STASCIS (Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study), un trial prospettico, multicentrico e di coorte, che ha arruolato 313 soggetti con lesione midollare acuta del tratto cervicale e ha avuto come outcome primario il miglioramento della scala ASIA (American Spinal Injury Association) e outcome secondario la valutazione di complicanze e mortalità a 6 mesi di follow-up, ha dimostrato una maggiore efficacia dell'intervento chirurgico fatto a meno di 24 ore dal trauma vs un tempo maggiore di 24 ore. Nello studio STASCIS il metilprednisolone è stato somministrato "a discrezione" del team operativo secondo il protocollo NASCIS 2 (National Acute Spinal Cord Injury Studies), usato in uno studio comparativo, randomizzato in doppio cieco in cui il medicinale è stato somministrato con un bolo di 30 mg/kg, entro 8 ore dal trauma, seguito da un'infusione di mantenimento di 5,4 mg/kg per le successive 23 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metilprednisolone è lineare ed è indipendente dalla via di somministrazione.

Assorbimento

Dopo una dose di 40 mg per via intramuscolare di metilprednisolone sodio succinato a quattordici volontari sani maschi adulti, la concentrazione plasmatica a 1 ora è stata 425 ng/mL e a 12 ore è scesa al 31,9 ng/mL. La concentrazione media di picco è stata 454 ng/mL. Nessuna traccia di metilprednisolone è stata rilevata dopo 18 ore dalla somministrazione. La dose di metilprednisolone sodio succinato intramuscolare è risultata equivalente alla stessa dose somministrata per via endovenosa con riferimento all'area sotto la curva tempo-concentrazione che indica la quantità totale di metilprednisolone assorbito.

I risultati di uno studio hanno dimostrato che l'estere metilprednisolone sodio succinato viene rapidamente e ampiamente convertito nella parte attiva del metilprednisolone dopo qualsiasi via di somministrazione. Il grado di assorbimento del metilprednisolone libero somministrato per via intramuscolare ed endovenosa è risultato equivalente e significativamente superiore al grado di assorbimento dopo somministrazione di soluzione orale e di compresse di metilprednisolone per via orale. Il grado di metilprednisolone assorbito dopo il trattamento intramuscolare ed endovenoso è risultato equivalente. Anche se dopo la somministrazione endovenosa una maggiore quantità dell'estere emisuccinato aveva raggiunto la circolazione sembrerebbe che l'estere venga convertito nel tessuto dopo l'iniezione intramuscolare con successivo assorbimento come metilprednisolone libero.

Distribuzione

Il metilprednisolone è ampiamente distribuito nei tessuti, attraversa la barriera ematoencefalica ed è escreto nel latte materno. Il volume apparente di distribuzione è di circa 1,4 ml/kg. Il legame alle proteine plasmatiche di metilprednisolone nell'uomo è circa il 77%.

Biotrasformazione

Negli esseri umani, metilprednisolone viene metabolizzato nel fegato in metaboliti inattivi, i maggiori sono il 20 α -idrossimetilprednisolone e il 20 β -idrossimetilprednisolone. Il metabolismo nel fegato avviene principalmente attraverso il CYP3A4 (per un elenco delle interazioni farmacologiche basate sul metabolismo mediato dal CYP3A4, vedere paragrafo 4.5).

Il metilprednisolone, come molti substrati del CYP3A4, può anche essere un substrato per l'ATP-binding cassette (ABC), proteina di trasporto p-glicoproteina, che influenza la distribuzione nei tessuti e le interazioni con altri farmaci.

Eliminazione

L'emivita totale di eliminazione del metilprednisolone è nell'intervallo da 1,8 a 5,2 ore. La sua clearance totale è di circa dai 5 a 6 mL/min/kg.

Dopo somministrazione e.v. in volontari sani di 30 mg/kg di LISAMETHYLE in un tempo di 20 minuti, si ha un picco medio di concentrazione di 19,9 mcg/ml.

Il metilprednisolone viene metabolizzato e inattivato a livello epatico e viene escreto principalmente attraverso l'emuntorio renale e la bile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati identificati rischi inattesi sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica per somministrazione di dosi tossiche ripetute.

La tossicità osservata negli studi a dosi ripetute è quella attesa con l'esposizione continua a steroidi adrenocorticali esogeni.

Carcinogenesi:

Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con metilprednisolone sui roditori. Risultati variabili sono stati ottenuti con altri glucocorticoidi testati per cancerogenicità nei topi e nei ratti. Tuttavia, dati pubblicati indicano che nei ratti maschi la somministrazione per via orale nell'acqua da bere di numerosi glucocorticoidi correlati, compresi budesonide, prednisolone e triamcinolone acetone, può aumentare l'incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari. Questi effetti cancerogeni si sono verificati a dosi più basse rispetto alle dosi abituali espresse in mg/m².

Mutagenesi:

Non sono stati effettuati studi di genotossicità con metilprednisolone. Tuttavia, metilprednisolone sulfonato, che ha una struttura simile a metilprednisolone, non ha avuto effetti mutagenici, con e senza attivazione metabolica, nella *Salmonella typhimurium* a concentrazioni da 250 a 2000 mcg/piastra o in un test di mutazione genica su cellule di mammifero utilizzando cellule ovariche di criceto cinese a concentrazioni da 2000 a 10000 mcg/mL. Il metilprednisolone sulfonato non ha indotto sintesi del DNA inattesa negli epatociti primari di ratto da 5 a 1000 mcg/mL. Inoltre, una revisione dei dati pubblicati indica che il prednisolone farnesilato (PNF), che ha una struttura simile a metilprednisolone, non ha avuto effetti mutagenici, con e senza attivazione metabolica, nei ceppi di *Salmonella Typhimurium* e *Escherichia coli* a concentrazioni da 312 a 5000 mcg/piastra. Tuttavia, in una linea cellulare di fibroblasti di criceto cinese, il PNF ha prodotto un lieve aumento dell'incidenza di aberrazioni cromosomiche strutturali con attivazione metabolica alla concentrazione massima testata di 1500 mcg/mL.

Tossicità riproduttiva:

I corticosteroidi hanno mostrato di ridurre la fertilità quando somministrati ai ratti. Ratti maschi a cui è stato somministrato corticosterone alle dosi di 0.10 e 25mg/kg/die tramite iniezioni sottocutanea una volta al giorno per 6 settimane, sono stati accoppiati a femmine non trattate. La dose massima è stata ridotta a 20 mg/kg/die

dopo il Giorno 15. È stata osservata una ridotta secrezione gelatinosa, probabilmente dovuta alla diminuzione di peso delle ghiandole accessorie. Il numero di impianti e feti vivi era ridotto.

Teratogenesi:

I corticosteroidi si sono dimostrati teratogeni in molte specie quando somministrati a dosi equivalenti a quella umana. Gli studi di riproduzione condotti negli animali hanno evidenziato che i glucocorticoidi, ad esempio il metilprednisolone, aumentano l'incidenza di malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche, difetti cardiovascolari, idrocefalo, anomalie del sistema nervoso centrale), letalità embrio-fetale (ad es. aumento dei riassorbimenti) e ritardo di crescita intrauterina (Vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fiala solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Poiché la compatibilità e la stabilità del metilprednisolone sodio succinato in soluzione per somministrazione endovenosa con altri farmaci dipendono da vari fattori (pH finale delle soluzioni, concentrazione, temperatura, ecc.), si consiglia di somministrare, ove possibile, LISAMETHYLE separatamente.

6.3 Periodo di validità

LISAMETHYLE 20 mg /2 ml: 9 mesi

LISAMETHYLE 40 mg /2 ml: 36 mesi

LISAMETHYLE 120 mg /2 ml: 36 mesi

LISAMETHYLE 500 mg: 36 mesi

Dopo diluizione o ricostituzione della soluzione: 4 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare ad una temperatura al di sotto dei 25 °C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro neutro tipo III contenenti la polvere (20 mg, 40 mg, 120 mg, 500 mg).

Fiala di vetro Tipo I contenenti 2 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Contenuto della confezione:

Polvere e solvente per soluzione iniettabile: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente

Polvere per soluzione iniettabile: 1 flaconcino polvere

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione e la diluizione

Rimuovere la capsula protettiva del flaconcino e procedere nel modo usuale.

In caso di iniezioni intramuscolari ed endovenose, non è necessaria un'ulteriore diluizione. Per le fleboclisi, diluire LISAMETHYLE in un volume da 100 a 1000 ml di soluzione glucosata al 5% o di soluzione fisiologica.

Dopo la diluizione o ricostituzione della soluzione, LISAMETHYLE deve essere usato entro 4 ore.

Dopo l'uso non disperdere i contenitori nell'ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lab. It. Biochim. Farm.co LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11 – 22036 ERBA (CO)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LISAMETHYLE 20 mg /2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile – 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 2 ml AIC n. 039507013

LISAMETHYLE 40 mg /2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile – 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 2 ml AIC n. 039507025

LISAMETHYLE 120 mg /2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile – 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 2 ml AIC n. 039507037

LISAMETHYLE 500 mg polvere per soluzione iniettabile - 1 flaconcino polvere AIC n. 039507049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Aprile 2013

Data del rinnovo più recente: 23 Maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2023