

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METILPREDNISOLONE DOC 4 mg compresse

METILPREDNISOLONE DOC 16 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa da 4 mg contiene: metilprednisolone mg 4.

Una compressa da 16 mg contiene: metilprednisolone mg 16.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato, saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Le compresse di METILPREDNISOLONE DOC da 4 mg sono piatte, ellittiche, di colore bianco, con una incisione a croce su un lato; lunghe 7,9 mm e larghe 5,7 mm.

Le compresse di METILPREDNISOLONE DOC da 16 mg sono compresse piatte, ellittiche, di colore bianco, con incisa una "H" su un lato ed una croce sull'altro lato; lunghe 10,2 mm e larghe 7,3 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Disturbi endocrini

Insufficienza corticosurrenale primaria o secondaria (l'idrocortisone o il cortisone sono i farmaci di prima scelta; gli analoghi sintetici possono essere usati in associazione con i mineralcorticoidi quando possibile; nell'infanzia l'integrazione con i mineralcorticoidi è di particolare importanza).

- Iperplasia surrenale congenita;
- ipercalcemia associata a neoplasie;
- tiroiditi non suppurative.

##### Patologie reumatologiche

Somministrazione a breve termine come terapia additiva (per far superare al paziente un episodio acuto o una riacutizzazione) nelle seguenti condizioni:

- artrite psoriasica;
- artrite reumatoide (casi particolari possono richiedere una terapia di mantenimento a basse dosi);
- tenosinovite acuta aspecifica;
- spondilite anchilosante;
- borsite acuta e subacuta;
- artrite gottosa acuta.

##### Collagenopatie

Durante una riacutizzazione o come terapia di mantenimento in casi particolari di:

- lupus eritematoso sistemico;

- cardite reumatica acuta.

#### Patologie dermatologiche

- Pemfigo;
- dermatite esfoliativa;
- dermatite erpetiforme;
- micosi fungoide;
- eritema multiforme grave (Sindrome di Stevens-Johnson);
- psoriasi grave.

#### Stati allergici

Per controllare condizioni allergiche gravi o debilitanti non trattabili in maniera convenzionale:

- rinite allergica stagionale o perenne;
- dermatite da contatto, dermatite atopica;
- asma bronchiale;
- malattia da siero;
- edema angioneurotico;
- orticaria.

#### Patologie oftalmiche

Processi infiammatori e allergici cronici ed acuti, gravi, che coinvolgono l'occhio ed i suoi annessi, quali:

- ulcere marginali corneali allergiche;
- congiuntivite allergica;
- herpes zoster oftalmico;
- cheratite;
- infiammazione del segmento anteriore;
- corioretinite;
- uveite posteriore diffusa e coroidite;
- neurite ottica; irite e iridociclite;
- oftalmia simpatica.

#### Patologie respiratorie

- Sarcoidosi;
- sindrome di Loeffler non trattabile con altri mezzi terapeutici;
- berilliosi;
- tubercolosi polmonare diffusa o fulminante sotto opportuna copertura chemioterapica antitubercolare.

#### Patologie ematologiche

- Trombocitopenia idiopatica e secondaria negli adulti;
- anemia emolitica acquisita (autoimmune);
- eritroblastopenia;
- anemia ipoplastica congenita (eritroide).

#### Patologie neoplastiche

Come terapia palliativa in:

- leucemie e linfomi negli adulti;
- leucemia acuta dell'infanzia.

#### Stati edematosi

Per indurre la diuresi o una remissione della proteinuria nella sindrome nefrosica, senza uremia, di natura idiopatica o da lupus eritematoso.

#### Afezioni varie

- Meningite tubercolare con blocco subaracnoideo in atto o latente sotto copertura chemioterapica antitubercolare.
- Dermatomirosite sistemica (polimiosite).

METILPREDNISOLONE DOC trova applicazione anche in caso di:

#### a) Malattie respiratorie:

enfisema polmonare, nei casi in cui l'edema bronchiale o il broncospasmo abbiano un ruolo significativo.

Fibrosi polmonare interstiziale diffusa (sindrome di Hamman-Rich)

#### b) Stati edematosi:

in associazione con diuretici per indurre una diuresi in caso di: cirrosi epatica con ascite, insufficienza cardiaca congestizia.

#### c) Malattie gastrointestinali:

come coadiuvante nel trattamento della colite ulcerosa, sprue intrattabile, enterite regionale.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Il dosaggio iniziale di METILPREDNISOLONE DOC (Metilprednisolone) può variare da 4 a 48 mg al giorno a seconda della gravità della malattia. Il dosaggio iniziale deve essere mantenuto o regolato sino a che non si nota una risposta soddisfacente.

Se dopo un periodo di tempo ragionevole la risposta clinica non è soddisfacente, il METILPREDNISOLONE DOC deve essere interrotto e il paziente sottoposto ad altra terapia.

Si deve sottolineare che le necessità di dosaggio sono variabili e devono essere individualizzate sulla base della malattia che viene curata e sulla base della risposta del paziente.

A seguito di risposta favorevole, è necessario determinare un dosaggio di mantenimento opportuno diminuendo il dosaggio iniziale del farmaco con piccole diminuzioni ad intervalli di tempo appropriati sino al raggiungimento del dosaggio minimo efficace per mantenere un'adeguata risposta clinica. Si deve ricordare che è necessario un controllo e un adattamento costante del dosaggio di farmaco.

Situazioni che possono rendere necessarie regolazioni di dosaggio, includono cambiamenti nello stato clinico secondario alla remissione o aggravamenti del processo della malattia, risposta individuale al farmaco, effetto dell'esposizione del paziente a situazioni di stress non direttamente correlate all'entità della malattia in corso di trattamento; in questa ultima situazione può essere necessario aumentare il dosaggio di METILPREDNISOLONE DOC per un periodo di tempo conforme alla condizione del paziente. Se dopo una terapia a lungo termine si deve interrompere la somministrazione del farmaco, se ne consiglia la diminuzione graduale piuttosto che brusca.

	Dose di attacco	Dose di mantenimento
<b>Malattie reumatiche</b>		
- Artrite reumatoide grave	12-16 mg	6-12 mg
moderatamente grave	8-10 mg	4-8 mg
lieve	6-8 mg	2-6 mg
ragazzi	6-10 mg	2-8 mg
- Lupus eritematoso disseminato	20-40 mg	8-20 mg
- Febbre reumatica acuta	0,5 mg ogni 450 g di peso corporeo, fino a che le	

	mucoproteine sieriche ammontino a 6 mg % e la velocità di sedimentazione resti normale per una settimana	
<b>Malattie allergiche</b>		
- Asma stagionale grave - Febbre da fieno grave - Dermatite esfoliativa - Dermatite da contatto	16-40 mg	
- Asma congenita - Rinite allergica intrattabile - Dermatite atopica generalizzata	12-40 mg	4-16 mg
- Eczema infantile generalizzato	8-12 mg	
<b>Malattie oftalmiche infiammatorie (interessanti il segmento posteriore)</b>		
- Acute	12-40 mg	
- Croniche	12-40 mg	2-12 mg
<b>Malattie varie</b>		
- Sindrome surrenogenitale		4-12 mg
- Colite ulcerosa	16-60 mg	
- Leucemia	12-16 mg	
- Nefrosi	20-60 mg (10-14 gg o finché non appare diuresi)	12-40 mg (3 gg di seguito alla settimana per 6-12 mesi)

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezioni micotiche sistemiche.

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### **Effetti immunosoppressivi/Aumentata suscettibilità alle infezioni**

I corticosteroidi possono aumentare la suscettibilità alle infezioni, mascherare alcuni segni di infezione e durante il loro impiego possono manifestarsi nuove infezioni: valutare l'opportunità di instaurare un'adeguata terapia antibiotica.

Durante il trattamento con corticosteroidi si può verificare una diminuzione della resistenza e incapacità di localizzare l'infezione. Infezioni causate da qualsiasi agente patogeno, comprese le infezioni virali, batteriche, fungine o causate da protozoi o elminti, localizzate in ogni parte del corpo possono essere associate all'uso dei corticosteroidi da soli o in associazione con 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.

Durante il trattamento con corticosteroidi i pazienti non devono essere vaccinati contro il vaiolo. Non effettuare altri procedimenti di immunizzazione in pazienti in terapia corticosteroidica, specialmente a dosi elevate, a causa dei possibili rischi di complicazioni neurologiche e di una diminuita risposta anticorpale.

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

L'impiego di corticosteroidi nella tubercolosi attiva deve essere limitato ai casi di malattia fulminante o disseminata in cui il corticosteroide è usato per il trattamento dell'affezione sotto un appropriato regime antitubercolare.

Se i corticosteroidi sono somministrati in pazienti con tubercolosi latente o risposta positiva alla tubercolina, è necessaria una stretta osservazione in quanto si può verificare una riattivazione della malattia. Durante una terapia corticosteroidica prolungata, questi pazienti devono essere sottoposti a chemiopprofilassi.

Si sono verificati casi di sarcoma di Kaposi in pazienti trattati con corticosteroidi. L'interruzione del trattamento potrebbe portare a regressione della malattia.

### **Effetti sul sistema immunitario**

Possono verificarsi reazioni allergiche, es. angioedema.

Poiché nei pazienti in trattamento con corticosteroidi si sono verificati rari casi di reazioni cutanee e reazioni anafilattiche/anafilattoidi, prima della somministrazione si devono osservare adeguate misure precauzionali, soprattutto nel caso di pazienti con anamnesi positiva per allergia a qualsiasi farmaco.

### **Effetti sul sistema endocrino**

Nei pazienti in terapia corticosteroidica soggetti a particolari stress, è indicato un dosaggio più elevato di corticosteroidi ad azione rapida, prima, durante e dopo l'evento stressante.

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 è variabile nei pazienti e dipende da dose, frequenza, tempo di somministrazione e durata della terapia con glucocorticoidi.

Inoltre, l'interruzione brusca del trattamento con glucocorticoidi può portare ad insufficienza corticosurrenale acuta con un esito fatale.

L'insufficienza corticosurrenale indotta dal medicinale può essere minimizzata mediante una riduzione graduale del dosaggio. Questo tipo di insufficienza relativa può persistere per mesi dopo la sospensione della terapia; pertanto in qualsiasi situazione di stress che si presenti durante questo periodo, si deve adottare un'adeguata terapia ormonale.

In seguito a una brusca interruzione dei glucocorticoidi può manifestarsi anche una "sindrome da sospensione" da steroidi, apparentemente non correlata a insufficienza surrenalica. Questa sindrome si manifesta con sintomi quali: anoressia, nausea, vomito, letargia, cefalea, febbre, dolori articolari, desquamazione, mialgia, calo ponderale e/o ipotensione. Si ritiene che questi effetti siano dovuti all'improvvisa modificazione della concentrazione dei glucocorticoidi, piuttosto che a bassi livelli degli stessi.

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 ipotiroidei vi è un potenziamento degli effetti dei corticosteroidi.

In corso di terapia si suggerisce di ridurre gradualmente la posologia allo scopo di trovare la più bassa dose di mantenimento.

### **Metabolismo e nutrizione**

I corticosteroidi, incluso il metilprednisolone possono aumentare i livelli di glucosio nel sangue, peggiorare il 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.

Steroidi per uso sistemico possono causare reazioni avverse di tipo psichiatrico potenzialmente severe (vedere paragrafo 4.8). 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 possano 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 miastenia grave (vedere anche il paragrafo Effetti muscoloscheletrici) e in pazienti con attacchi epilettici.

Studi clinici controllati hanno dimostrato l'efficacia dei corticosteroidi nell'accelerare la risoluzione delle riacutizzazioni della sclerosi multipla, ma non evidenziano alcun effetto sull'esito finale o sulla storia naturale della malattia. In base agli studi, per dimostrare un effetto significativo sono necessarie dosi di corticosteroidi relativamente elevate (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati segnalati casi di lipomatosi epidurale in pazienti che assumevano corticosteroidi, di solito in seguito a un uso prolungato a dosi elevate.

### **Effetti oculari**

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.

I corticosteroidi sistemici devono essere usati con cautela, nei pazienti affetti da herpes simplex oculare per il rischio di perforazione della cornea.

### **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 ad 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**

Qualora si utilizzino dosi elevate per lunghi periodi, in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare, gli eventi avversi dei glucocorticoidi sul sistema cardiovascolare, come la dislipidemia e l'ipertensione, possono predisporre a ulteriori effetti cardiovascolari. Di conseguenza, i corticosteroidi devono essere usati con cautela in tali pazienti, facendo attenzione alla modificazione del rischio e incrementando, se necessario, il monitoraggio cardiaco. L'uso di basse dosi e la somministrazione a giorni alterni possono ridurre l'incidenza delle complicanze della terapia corticosteroidica.

I corticosteroidi per uso sistemico devono essere usati con cautela, e solo se strettamente necessario, nei casi di insufficienza cardiaca congestizia.

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.

Gli steroidi devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con ipertensione.

### **Effetti sull'apparato gastrointestinale**

Elevate dosi di corticosteroidi possono provocare pancreatite acuta.

Non c'è accordo universale sulla questione se i corticosteroidi sono direttamente responsabili delle ulcere peptiche manifestatesi durante la terapia; tuttavia 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. Il rischio di sviluppare ulcere gastrointestinali aumenta con l'uso concomitante dei FANS.

Gli steroidi devono essere usati con cautela nelle seguenti condizioni: coliti ulcerose aspecifiche, se vi è pericolo di perforazione, di ascessi o di altra infezione piogena; diverticoliti; anastomosi intestinali recenti; ulcera peptica attiva o latente.

### **Effetti sull'apparato epatobiliare**

Nei pazienti con cirrosi epatica l'effetto dei corticosteroidi è aumentato.

Sono state segnalate patologie epatobiliari che, nella maggior parte dei casi, sono reversibili dopo la sospensione della terapia. Di conseguenza, è necessario un monitoraggio adeguato.

### **Effetti sull'apparato muscoloscheletrico**

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 (ad es. pancuronio) (vedere Effetti sul sistema nervoso).

Questa miopatia è generalizzata e può coinvolgere muscoli dell'occhio e dell'apparato respiratorio causando tetraparesi. Può verificarsi aumento della creatininchinasi. 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 diagnostici**

Dosi medie o alte di idrocortisone e cortisone possono causare aumento della pressione arteriosa, ritenzione idrico-elettrolitica, e aumentata escrezione di potassio. Tali effetti sono meno probabili con l'uso dei derivati sintetici eccetto quando usati ad alte dosi. Possono rendersi necessarie restrizioni dietetiche di sale e una integrazione di potassio. Tutti i corticosteroidi aumentano l'escrezione di calcio.

### **Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura**

I corticosteroidi sistemici non sono indicati per, e comunque non devono essere usati per il trattamento di lesioni cerebrali traumatiche. Uno studio multicentrico ha rivelato un aumento della mortalità a 2 settimane e a 6 mesi dopo la lesione nei pazienti trattati con metilprednisolone sodio succinato rispetto al placebo. Non è stata stabilita una relazione causale con il trattamento con metilprednisolone sodio succinato.

### **Altro**

Poiché le complicanze dovute al trattamento con glucocorticoidi sono correlate alla dose e alla durata della terapia, per ogni singolo paziente deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio in relazione al dosaggio, alla durata della terapia e allo schema posologico (terapia giornaliera o terapia a giorni alterni) che dovrà essere utilizzato.

Durante il trattamento con corticosteroidi deve essere sempre usata la dose minima efficace per tenere sotto controllo la patologia in trattamento, e ove sia possibile ridurre il dosaggio lo si deve fare gradualmente.

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'aspirina e gli agenti antinfiammatori non steroidei devono essere usati con cautela in associazione con i corticosteroidi.

La somministrazione di corticosteroidi può ridurre o abolire la risposta ai test cutanei.

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.

## **Popolazione pediatrica**

Particolare attenzione deve essere riservata alla crescita e allo sviluppo di neonati e bambini sottoposti a prolungata terapia corticosteroidea.

Si può avere ritardo nella crescita nei bambini sottoposti a terapia giornaliera prolungata o terapia a dosi suddivise con glucocorticoidi, e l'uso di un tale regime deve essere ristretto alle indicazioni più urgenti.

Neonati e bambini in terapia con corticosteroidi a lungo termine sono particolarmente a rischio di aumento della pressione endocranica.

Dosi elevate di corticosteroidi possono indurre pancreatite nei bambini.

## **Uso negli anziani**

Si raccomanda cautela con trattamenti prolungati con corticosteroidi negli anziani a causa di un potenziale aumento del rischio di osteoporosi, così come di un aumento del rischio di ritenzione idrica, con possibile conseguente ipertensione.

### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 $\beta$ -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 medicinali) 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 farmaci substrato del CYP3A4, tra cui il metilprednisolone. In presenza di un inibitore del CYP3A4 potrebbe essere necessario titolare la dose di metilprednisolone per evitare tossicità agli 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, tra cui il metilprednisolone. 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. E' 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. Il metilprednisolone potrebbe inoltre aumentare il tasso di acetilazione e la clearance dell'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) E' stata osservata miopatia acuta in caso di somministrazione contemporanea di alte dosi di corticosteroidi e anticolinergici, quali i bloccanti neuromuscolari (per maggiori informazioni, vedere paragrafo 4.4), 2) E' 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	I corticosteroidi possono aumentare i livelli glicemici, per cui può essere necessario adeguare il dosaggio degli antidiabetici orali.
Antiemetici - APREPITANT - FOSAPREPITANT	Inibitori (e substrati) del CYP3A4
Antifungini - ITRACONAZOLO - KETOCONAZOLO	Inibitori (e substrati) del CYP3A4
Antivirali -INIBITORI DELLA PROTEASI DELL'HIV	Inibitori (e substrati) del CYP3A4) Gli inibitori della proteasi dell'HIV, come indinavir e ritonavir, possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei corticosteroidi. 2) I corticosteroidi possono indurre il metabolismo degli inibitori della proteasi dell'HIV, riducendone le concentrazioni plasmatiche.

<b>Categoria di farmaco - Farmaco o sostanza</b>	<b>Effetto / interazione</b>
Promotori farmacocinetici - COBICISTAT	Inibitore del CYP3A4
Inibitori dell'aromatasi -AMINOGLUTETIMIDE	La soppressione surrenalica indotta dall'aminoglutetimide può aggravare le modificazioni endocrine causate da un trattamento prolungato con i glucocorticoidi.
Bloccanti del canale del calcio - DILTIAZEM	Inibitore (e substrato) del CYP3A4
Contraccettivi (orali) - ETINILESTRADIOLO/NORETINDRONE	Inibitore (e substrato) 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 nel trattamento contemporaneo 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, con la conseguente riduzione dei livelli sierici di salicilato. La sospensione del trattamento con metilprednisolone può determinare un aumento dei livelli sierici di salicilato, con un conseguente maggior rischio di tossicità da salicilato.

Categoria di farmaco - Farmaco o sostanza	Effetto / interazione
Agenti che inducono deplezione di potassio	Quando i corticosteroidi vengono somministrati in concomitanza con agenti che inducono deplezione di potassio, come i diuretici, si deve tenere il paziente sotto stretta osservazione a causa del rischio di sviluppare ipokaliemia. Un maggiore rischio di ipokaliemia esiste anche in caso di impiego concomitante di corticosteroidi e amfotericina B, xantine o beta-2-agonisti.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Fertilità

Negli studi sugli animali i corticosteroidi hanno dimostrato di ridurre la fertilità (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 un'accurata valutazione dei benefici rispetto al rischio potenziale per la madre ed il feto.

Alcuni corticosteroidi attraversano la placenta. Uno studio retrospettivo ha mostrato l'aumento di incidenza di basso peso alla nascita nei bambini nati da madri sottoposte a terapia con corticosteroidi. Sebbene l'insufficienza surrenalica sembra essere rara nei neonati esposti ai corticosteroidi durante la gravidanza, i neonati di madri trattate con dosi particolarmente elevate di corticosteroidi in gravidanza devono essere strettamente monitorati valutando eventuali segni di insufficienza surrenalica.

Nei neonati di madri sottoposte a trattamenti con corticosteroidi a lungo termine durante la gravidanza sono stati osservati casi di cataratta.

Gli effetti dei corticosteroidi durante il travaglio o il parto non sono noti.

##### 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 riproduzione umana 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 diretto controllo 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 modo sistematico.

In seguito al trattamento con corticosteroidi sono possibili effetti indesiderati come capogiri, vertigini, disturbi visivi e affaticamento. In presenza di tali effetti i pazienti non devono guidare veicoli né usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

In corso di terapia con metilprednisolone, specialmente se intensa e prolungata, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### *Infezioni ed infestazioni:*

*non nota:* infezioni opportunistiche, infezioni, peritonite†

† La peritonite può essere il segno o sintomo primario della presenza di una patologia gastrointestinale come perforazione, ostruzione o pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico:*

*non nota:* leucocitosi

##### *Disturbi del sistema immunitario:*

*non nota:* ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattica, reazione anafilattoide.

##### *Patologie endocrine:*

*non nota:* aspetto cushingoide, ipopituitarismo, sindrome da sospensione di steroidi.

Interferenza con la funzionalità dell'asse ipofisi-surrene, particolarmente in momenti di stress.

Alterazioni della crescita nei bambini.

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

*non nota:* 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 può risultare in un aumento di peso).

##### *Disturbi psichiatrici:*

*non nota:* disordini affettivi (tra cui umore depresso, euforia, labilità affettiva, dipendenza da farmaci, ideazione suicidaria), disturbi psicotici (compresi mania, delirio, allucinazione e schizofrenia), comportamento psicotico, disturbo mentale, cambiamento di personalità, stato confusionale, ansia, sbalzi d'umore, comportamento anomalo, insonnia, irritabilità.

##### *Patologie del sistema nervoso:*

*non nota:* lipomatosi epidurale, aumento della pressione intracranica (con papilledema [ipertensione intracranica benigna]), convulsioni, amnesia, disturbi cognitivi, capogiri, cefalea.

##### *Patologie dell'occhio:*

*non nota:* corioretinopatia, cataratta, glaucoma, esoftalmo, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4.).

##### *Patologie dell'orecchio e del labirinto:*

*non nota:* vertigini.

##### *Patologie cardiache:*

*non nota:* alterazioni del bilancio idroelettrolitico che in rari casi ed in pazienti predisposti possono arrivare all'ipertensione ed alla insufficienza cardiaca congestizia.

##### *Patologie vascolari:*

*non nota:* eventi trombotici, ipertensione, ipotensione.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

*non nota:* embolia polmonare, singhiozzo.

*Patologie gastrointestinali:*

*non nota:* 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.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

*non nota:* angioedema, irsutismo, petecchie, ecchimosi, atrofia della pelle, eritema, iperidrosi, strie cutanee, rash, prurito, orticaria, acne.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

*non nota:* debolezza muscolare, mialgia, miopatia, atrofia muscolare, osteoporosi, osteonecrosi, fratture patologiche, artropatia neuropatica, artralgia, ritardo nella crescita.

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

*non nota:* irregolarità mestruale.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

*non nota:* ritardi nei processi di cicatrizzazione, edema periferico, stanchezza, malessere.

*Patologie epatobiliari:*

*non nota:* aumento degli enzimi epatici (aumento dell'alanina aminotrasferasi, aumento dell'aspartato aminotrasferasi)

*Esami diagnostici:*

*non nota:* aumento della pressione intraoculare, diminuita tolleranza ai carboidrati, diminuzione dei livelli di potassio nel sangue, aumento dei livelli di calcio nelle urine, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dell'urea ematica, soppressione delle reazioni ai test cutanei\*

\*non MedDRA PT

*Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:*

*non nota:* fratture spinali da compressione, rottura dei tendini (in particolare del tendine di Achille).

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: <https://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.

Il metilprednisolone è dializzabile.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

METILPREDNISOLONE DOC contiene un glicocorticoide sintetico, il metilprednisolone, derivato 6-metilico del prednisolone.

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Corticosteroidi sistemici non associati – Glicocorticoidi.

Codice ATC: H02AB04

Il metilprednisolone è un potente antinfiammatorio steroideo. Ha un potere antinfiammatorio maggiore di quello del prednisolone e induce minore ritenzione di sodio e acqua rispetto al prednisolone. La potenza relativa del metilprednisolone rispetto all'idrocortisone è di almeno quattro a uno.

I glicocorticoidi naturali (idrocortisone e cortisone), che hanno anche proprietà di ritenzione idrosalina, vengono utilizzati come terapia sostitutiva negli stati di insufficienza corticosurrenale. I loro analoghi sintetici vengono principalmente impiegati in molte affezioni per la loro potente azione antiinfiammatoria. I glicocorticoidi inducono importanti e vari effetti metabolici ed inoltre modificano le risposte immunitarie a diversi stimoli.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica del metilprednisolone è lineare indipendentemente dalla via di somministrazione.

#### Assorbimento

Il metilprednisolone è assorbito rapidamente e la massima concentrazione plasmatica si raggiunge dopo circa 1,5- 2,3 ore dalla somministrazione orale in volontari sani adulti. La biodisponibilità assoluta del metilprednisolone dopo somministrazione orale in volontari sani è generalmente alta (tra l'82% e l'89%).

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

Nell'uomo il metilprednisolone è metabolizzato a livello epatico a metaboliti inattivi, i principali sono il 20 $\alpha$ -idrossimetilprednisolone e il 20 $\beta$ -idrossimetilprednisolone.

Il metabolismo epatico avviene principalmente grazie all'enzima CYP3A4 (per una lista delle interazioni con sostanze soggette a metabolismo mediato dall'enzima CYP3A4 vedere paragrafo 4.5).

Il metilprednisolone, così come altri substrati dell'enzima CYP3A4, può anche essere un substrato per la glicoproteina p della famiglia dei trasportatori ABC (ATP binding cassette), influenzando la distribuzione nei tessuti e le interazioni con altri medicinali.

#### Eliminazione

L'emivita di eliminazione media per il metilprednisolone totale è compresa tra 1,8 e 5,2 ore. La clearance totale è di circa 5-6 ml/min/kg.

Il metilprednisolone 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.

Le tossicità osservate negli studi a dosi ripetute sono quelle attese con l'esposizione continua a steroidi adrenocorticali esogeni.

### *Carcinogenesi*

Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi con metilprednisolone sui roditori.

Nei topi e nei ratti sono stati ottenuti risultati variabili con altri glucocorticoidi testati per la carcinogenicità. 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 cliniche abituali espresse in mg/m<sup>2</sup>.

### *Mutagenesi*

Non sono stati effettuati studi di genotossicità con metilprednisolone. Tuttavia, il metilprednisolone sulfonato, che ha una struttura simile al metilprednisolone, non ha avuto effetti mutageni, con e senza attivazione metabolica, nella *Salmonella typhimurium* a concentrazioni da 250 a 2.000 µg/piastra o in un test di mutazione genica su cellule di mammifero utilizzando cellule ovariche di criceto cinese a concentrazioni da 2.000 a 10.000 µg/mL. Il metilprednisolone sulfonato non ha indotto sintesi del DNA inattesa negli epatociti primari di ratto da 5 a 1.000 µg/mL. Inoltre, una revisione dei dati pubblicati indica che il prednisolone farnesilato (PNF), che ha una struttura simile al metilprednisolone, non ha avuto effetti mutageni con o senza attivazione metabolica nei ceppi di *Salmonella typhimurium* ed *Escherichia coli* a concentrazioni da 312 a 5.000 µg/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 1.500 µg/mL.

### *Tossicità riproduttiva*

Quando somministrati ai ratti, i corticosteroidi hanno dimostrato di ridurre la fertilità. Ratti maschi a cui è stato somministrato corticosterone alle dosi di 0, 10 e 25 mg/kg/die tramite iniezione 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 hanno dimostrato di essere teratogeni in numerose specie animali se somministrati a dosi equivalenti alla dose umana. Gli studi condotti sulla riproduzione negli animali hanno dimostrato che, i glucocorticoidi, come ad esempio il metilprednisolone, aumentano l'incidenza di malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche, difetti cardiovascolari, idrocefalo, encefalocele, anomalie del sistema nervoso centrale), letalità embrio-fetale (ad es. aumento dei riassorbimenti) e ritardo dell'accrescimento intrauterino (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Compresse 4 mg: **lattosio monoidrato, saccarosio**, amido di mais, sodio amido glicolato, calcio stearato.

Compresse 16 mg: **lattosio monoidrato, saccarosio**, amido di mais, paraffina liquida, calcio stearato,

### **6.2 Incompatibilità**

Pur non applicandosi alla forma farmaceutica di METILPREDNISOLONE DOC, tuttavia il metilprednisolone è incompatibile in soluzione con diversi farmaci. La compatibilità infatti dipende da vari fattori quali, ad esempio, la concentrazione dei farmaci, il pH della soluzione e la temperatura. Pertanto è consigliabile non diluire e non mescolare il metilprednisolone con altre soluzioni.

### **6.3 Periodo di validità**

METILPREDNISOLONE DOC 4 mg compresse: 3 anni

METILPREDNISOLONE DOC 16 mg compresse: 3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister accoppiato di PVC/PVDC opaco ed alluminio:

30 compresse da 4 mg

20 compresse da 16 mg

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l. - Via Turati, 40 - 20121 Milano - Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

046679015 - "4 mg compresse" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL

046679027 - "16 mg compresse" 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima Autorizzazione: 11 Maggio 2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**