RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Urbason solubile 20 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Urbason solubile 40 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Urbason solubile 20 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Una fiala di polvere contiene 20,92 mg di metilprednisolone emisuccinato sodico corrispondenti a 20 mg di metilprednisolone emisuccinato.

Urbason solubile 40 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Una fiala di polvere contiene 41,85 mg di metilprednisolone emisuccinato sodico corrispondenti a 40 mg di metilprednisolone emisuccinato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia glucocorticoidea, quando si desidera effetto molto rapido o quando, per particolari motivi, è necessaria la somministrazione parenterale: crisi asmatiche acute; stati di shock e di collasso conseguenti a traumi, interventi chirurgici ed ustioni, infarto del miocardio, embolia polmonare, pancreatite acuta; gravi reazioni allergiche come shock anafilattico in seguito ad iniezioni di sieri, incidenti da trasfusioni, ipersensibilità a medicamenti; gravi stati edematosi (edema di Quincke, edema della glottide, edema polmonare); apoplessia; tossicosi acute dell'età infantile ed avvelenamenti accidentali, per esempio da barbiturici, da veleni di insetti e di serpenti, da amanita (funghi velenosi); epatite e coma epatico; crisi tireotossiche ed addisoniane; tromboangioite obliterante (iniezione intraarteriosa).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia dell'Urbason solubile va stabilita, come in ogni terapia con glucocorticoidi, in base alla gravità del quadro morboso ed alla diversa risposta dei pazienti al trattamento.

In genere agli adulti si somministrano 20-40 mg il dì, mentre ai bambini 8-16 mg. Nei casi gravi la dose può essere ripetuta più volte.

La posologia di mantenimento deve essere sempre la minima capace di controllare la sintomatologia; la riduzione posologica va fatta sempre gradualmente.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Modo e tempi di somministrazione
L'iniezione può essere praticata intramuscolo o endovena dopo che il contenuto della fiala è stato sciolto con l'acqua per preparazioni iniettabili inserita nella confezione.

L'iniezione e.v. deve essere effettuata **lentamente** (1-2 minuti per ogni fiala); il contenuto di una fiala va sciolto con l'acqua per preparazioni iniettabili inserita nella confezione.

Urbason solubile può essere somministrato anche per infusione endovenosa; il contenuto della fiala, sciolto con l'acqua per preparazioni iniettabili, va diluito con soluzione di glucosio al 5%, soluzione fisiologica od Emagel.
Le soluzioni devono essere utilizzate subito dopo la preparazione.

Ove necessario l'Urbason solubile deve essere impiegato unitamente alla terapia causale (ripristino del volume plasmatico, farmaci cardiocircolatori, antibiotici ed antidolorifici).

In caso di crisi addisoniane e di sindrome di Waterhouse-Friderichsen è indicata la contemporanea somministrazione di mineralcorticoidi.

4.3 Controindicazioni
Non deve essere utilizzato in pazienti con ipersensibilità al metilprednisolone o ad altri glucocorticoidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Eccetto che in terapie sostitutive o d'emergenza Urbason solubile non deve essere somministrato in:
- pazienti con ulcere gastriche o duodenali;
- pazienti con demineralizzazione delle ossa (osteoporosi);
- pazienti con disturbi psichici;
- pazienti con glaucoma ad angolo aperto e chiuso;
- pazienti con cheratiti erpetiche;
- pazienti con alcune malattie virali come: varicella, herpes simplex, e durante la fase virale dell'herpes zoster;
- pazienti con tubercolosi latente o manifesta e anche se solo sospettata (rischio di insorgenza della malattia fino a quel momento latente o peggioramento della patologia già in corso);
- pazienti con linfoadenopatie conseguenti a vaccinazioni con BCG;
- pazienti affetti da amebiasi;
- in pazienti con micosi sistemiche;
- pazienti con poliomieliti (ad eccezione della forma bulbare encefalica);
- per circa 8 settimane prima e 2 settimane dopo le vaccinazioni.

Si raccomanda che i pazienti trattati con dosi terapeutiche di glucocorticoidi (a parte il caso di terapia sostitutiva) non vengano vaccinati perché la risposta anticorpale potrebbe essere inadeguata o potrebbe sviluppare complicazioni neurologiche. Nel caso di infezioni gravi Urbason solubile può essere utilizzato solo in associazione con una terapia specifica.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

A causa del rischio di ritardi nella crescita Urbason solubile deve essere somministrato ai bambini solo in caso di effettiva necessità.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso dei glucocorticoidi può indebolire il sistema immunitario provocando l'insorgenza di infezioni, alcuni microrganismi possono essere attivati con conseguente manifestazione di infezioni latenti.

I glucocorticoidi possono nascondere i segni di un'infezione rendendo la diagnosi dell'esistenza o sviluppo della stessa più difficile.

In pazienti che ricevono i glucocorticoidi per via sistemica anche in terapie sostitutive certe malattie virali come varicella, herpes simplex e durante la fase virale dell'herpes zoster possono diventare gravi.

A causa del rischio di perforazioni intestinali con peritoniti, Urbason solubile deve essere usato solo in caso di effettiva necessità e monitorando adeguatamente i pazienti con:

- coliti ulcerative gravi con rischio di perforazione, ascessi o infiammazioni purulente;
- diverticoliti;
- recenti anastomosi intestinali.

A meno che non abbiano già avuto la varicella, bambini ed adulti dovrebbero evitare di avere contatti con persone affette da varicella o herpes zoster. Se vengono esposti a tali infezioni mentre assumono Urbason solubile devono contattare immediatamente un medico anche in assenza di sintomi. I pazienti con reattività alla tubercolina devono essere monitorati a causa del rischio di riattivazione. In questi pazienti è raccomandata la chemioprofilassi durante terapie a lungo termine con glucocorticoidi.

In pazienti con miastenia grave in modo particolare se ricevono dosi elevate di glucocorticoidi c'è il rischio che la malattia si aggravi, di solito entro le prime due settimane dall'inizio della terapia con il glucocorticoide. Si raccomanda pertanto che le dosi di Urbason solubile siano basse all'inizio della terapia e che vengano incrementate gradualmente.

Le condizioni metaboliche dei pazienti diabetici devono essere monitorate e se necessario deve essere adattata la terapia contro il diabete.

In particolare dopo terapie prolungate con dosi elevate di farmaco, va considerata una possibile ritenzione idrica e di sodio. In questo caso è necessario assicurare un adeguato apporto di potassio, di cui deve essere monitorato il livello nel sangue ed un diminuito apporto di sodio.

Sono da tenere in considerazione possibili peggioramenti dell'ipertensione e delle malattie cardiache; quindi si richiede un appropriato monitoraggio dei pazienti.

Dopo somministrazione sistemica di glucocorticoidi in neonati prematuri, è stata segnalata cardiomiopatia ipertrofica. Nei neonati che ricevono glucocorticoidi sistemici, devono essere eseguiti ecocardiogrammi per monitorare la struttura e la funzione miocardica (vedere paragrafo 4.8).

In trattamenti a lungo termine con glucocorticoidi i controlli medici includono quelli oftalmologici.

Nei pazienti ipotiroidei od affetti da cirrosi epatica la risposta ai corticosteroidi può essere aumentata e per questo sono richiesti la diminuzione del dosaggio ed il

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

monitoraggio dei pazienti.
È necessaria cautela nei pazienti con sclerosi sistemica a causa di una aumentata incidenza di crisi renale sclerodermica (anche fatale) con ipertensione e diminuzione della produzione urinaria osservata con una dose giornaliera di 12 mg o più di metilprednisolone. Pertanto in tali pazienti, la pressione arteriosa e la funzionalità renale (creatinina sierica) devono essere regolarmente monitorate (vedere paragrafo 4.8).
Si possono osservare aritmie cardiache ed arresto cardiaco con la somministrazione di elevate dosi e.v. di Urbason solubile in terapia intermittente (*pulse therapy*) anche in pazienti senza note anomalie cardiache. Quindi si raccomanda un monitoraggio stretto durante il trattamento e per diversi giorni dopo la sospensione della terapia.
Dopo somministrazione di corticosteroidi è stata riportata crisi da feocromocitoma, che può essere fatale. I corticosteroidi devono essere somministrati a pazienti con presunto o accertato feocromocitoma solo dopo un'adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafo 4.8).
Il medico curante deve essere informato che con l'uso di Urbason Solubile sono stati segnalati casi di pneumatosi intestinale (frequenza non nota, vedere sotto il paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Clinicamente, la pneumatosi intestinale varia da malattia benigna, che non richiede trattamento, a condizioni più gravi che necessitano di ossigeno, idratazione EV ed antibiotici, fino ad una condizione pericolosa per la vita che necessita di un intervento chirurgico immediato. Dato che i corticosteroidi possono mascherare i segni ed i sintomi clinici di alcune condizioni pericolose per la vita associate alla pneumatosi intestinale (inclusi disturbi intestinali necrotici, disturbi polmonari ed infezioni compresa la sepsi), nel caso in cui si abbia un sospetto di pneumatosi intestinale quando i sintomi addominali progrediscano da lievi a gravi richiedendo un intervento medico come sopra riportato, è importante eseguire l'appropriata diagnostica per immagini (come tomografia computerizzata e parametri di laboratorio).
Con i corticosteroidi è stato segnalato il verificarsi di trombosi compresa tromboembolia venosa. Ne consegue che i corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti che hanno o che possono essere predisposti alle malattie tromboemboliche.
Dosi elevate di corticolsteroidi possono indurre pancreatite acuta.
Nell'esperienza post-marketing, è stata segnalata Sindrome da Lisi Tumorale (TLS - tumour lysis syndrome) in pazienti con neoplasie ematologiche a seguito dell'uso di Urbason solubile da solo o in combinazione con altri agenti chemioterapici. I pazienti ad alto rischio di TLS, come i pazienti con alto tasso proliferativo, elevato carico tumorale ed elevata sensibilità agli agenti citotossici, devono essere attentamente monitorati e devono essere adottate appropriate precauzioni (vedere paragrafo 4.8)
L'interruzione della somministrazione a lungo termine di corticosteroidi deve essere eseguita gradualmente. I rischi associati all'interruzione improvvisa del trattamento sono esacerbazione o recidiva della malattia sottostante, insufficienza surrenalica acuta (in particolare in situazioni stressanti, ad es. durante infezioni, dopo un incidente, durante uno sforzo fisico intenso) o sindrome da sospensione da steroidi.
La sindrome da sospensione da steroidi può presentarsi con un'ampia gamma di segni e sintomi, tuttavia i sintomi tipici includono febbre, anoressia, nausea, letargia, malessere, artralgia, desquamazione della pelle, debolezza, ipotensione e perdita di peso.
Disturbi visivi

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.
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 all'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.
Popolazione pediatrica
Dosi elevate di corticosteroidi possono indurre pancreatite nei bambini.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Urbason Solubile 20 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile e Urbason solubile 40 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè sono praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- Glucosidi digitalici: l'azione dei glucosidi potrebbe essere potenziata dall'ipopotassiemia.
- Diuretici: incremento dell'escrezione del potassio.
- Antidiabetici: l'effetto ipoglicemico potrebbe essere diminuito.
- Derivati cumarinici: gli effetti anticoagulanti potrebbero essere ridotti.
- Rifampicina, fenitoina e barbiturici: l'effetto corticosteroideo potrebbe essere diminuito (vedi Effetti indesiderati).
- Rilassanti muscolari non-depolarizzanti: il rilassamento muscolare potrebbe essere prolungato.
- Estrogeni (prodotti contraccettivi): l'uso concomitante di estrogeni può ridurre il metabolismo dei corticosteroidi compreso il metilprednisolone.
- Antinfiammatori non steroidei aumentano il rischio di emorragie gastrointestinali.
- Ciclosporina: inibizione del metabolismo, incremento del rischio di convulsioni.
- Test allergici: le reazioni cutanee ai test per le allergie potrebbero essere soppresse.
- Diltiazem: inibizione del metabolismo del metilprednisolone (CYP3A4) e inibizione della P-glicoproteina. Il paziente deve essere monitorato quando inizia la terapia con metilprednisolone. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio.
- 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gravidanza
Il metilprednisolone attraversa la placenta.
L'esperienza riguardante l'uso del metilprednisolone in gravidanza è molto limitata.
Negli studi sugli animali è stata osservata un'aumentata incidenza di palatoschisi (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati degli studi epidemiologici, l'uso di glucocorticoidi durante il primo trimestre può aumentare il rischio di labbro leporino e/o palatoschisi. Urbason Solubile deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il feto.
Allattamento
Il metilprednisolone viene escreto nel latte materno.
Se sono somministrate delle dosi elevate di farmaco per ragioni cliniche l'allattamento deve essere sospeso per evitare che il neonato ingerisca il metilprednisolone con il latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Alcuni effetti indesiderati (diminuzione della capacità visiva, insorgenza di una opacizzazione del cristallino, aumento della pressione endoculare, vertigini ed emicrania) possono diminuire la capacità di concentrazione e reazione dei pazienti costituendo un rischio in tutte quelle situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (guidare la macchina o utilizzare dei macchinari).

4.8 Effetti indesiderati
Le reazioni avverse elencate di seguito sono state segnalate negli studi clinici con metilprednisolone inclusi quelli riportati nella letteratura scientifica e segnalazioni post-marketing. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base dei dati disponibili.
Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e la loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni:
molto comune (≥ 1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In corso di terapia corticosteroidea, specie per trattamenti intensi e prolungati, possono manifestarsi i seguenti effetti:

Infezioni ed infestazioni
Frequenza non nota: incremento del rischio di infezioni. Alcune malattie virali come: varicella, herpes simplex e l'herpes zoster possono diventare gravi.

Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)
Frequenza non nota: crisi da feocromocitoma (effetto della classe dei corticosteroidi) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico
Frequenza non nota: malattie del sangue, leucocitosi, tendenza alla trombocitosi e trombocitopenia.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi del sistema immunitario
Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità (incluso shock che può insorgere dopo somministrazione parenterale ed in particolare in pazienti con asma bronchiale o che hanno subito un trapianto di rene). Diminuzioni della risposta immunitaria.

Patologie endocrine
Comune: facies lunare (Cushingoide).
Frequenza non nota: inattivazione o atrofia dell'attività corticosurrenale, sindrome da sospensione da steroidi (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Frequenza non nota: distribuzione anormale del grasso corporeo e obesità. Ritenzione di sodio ed accumulo di acqua nei tessuti, ipokaliemia e diabete steroideo. Casi di Sindrome da Lisi Tumorale sono stati segnalati in associazione con Urbason Solubile quando usato in pazienti con neoplasie ematologiche (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi psichiatrici
Comune: disturbi del sonno.
Non comune: depressione grave.
Frequenza non nota: sviluppo o aggravamento di disordini psichici come ad esempio: euforia, sbalzi d'umore, cambio della personalità e manifestazione di psicosi.

Patologie del sistema nervoso
Comune: vertigini e cefalea.
Frequenza non nota: convulsioni cerebrali, aumento della pressione endocranica (pseudotumor cerebri). Lipomatosi epidurale.

Patologie dell'occhio
Frequenza non nota: papilledema, opacizzazione del cristallino, corioretinopatia e visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4).

Patologie cardiache
Frequenza non nota: Effetti cardiaci come aritmia e arresto cardiaco. Aumento delle congestioni polmonari in pazienti infartuati. Lipomatosi epicardica.

Patologie vascolari
Non comune: ipertensione.
Frequenza non nota: incremento del rischio di trombosi, eventi trombotici.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Frequenza non nota: Singhiozzo. Lipomatosi mediastinica.

Patologie gastrointestinali
Non comune: fastidio addominale

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza non nota: sviluppo di ulcere gastriche e duodenali; perforazioni gastriche e duodenali con peritoniti. Pancreatite. Pneumatosi intestinale (vedere paragrafo 4.4).
Patologie epatobiliari
Frequenza non nota: epatite, danno epatico colestatico ed epatocellulare inclusa insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Frequenza non nota: aumento della crescita dei capelli. Alterazioni della cute (atrofia, strie, acne e sanguinamenti). Eruzione cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune: dolori muscolari se la dose è ridotta troppo rapidamente dopo un trattamento prolungato.
Non comune: dolori articolari se la dose è ridotta troppo rapidamente dopo un trattamento prolungato.
Frequenza non nota: ritardo nella crescita nei bambini. Indebolimento muscolare. In pazienti affetti da miastenia grave possono verificarsi dei peggioramenti dell'indebolimento muscolare e crisi miasteniche gravi. Miopatie acute possono essere aggravate dall'uso di rilassanti non depolarizzanti. Osteoporosi (con rischio di fratture in casi gravi). Osteonecrosi asettica della testa del femore o dell'omero.

Patologie renali e urinarie
Frequenza non nota: crisi renale sclerodermica
La prevalenza della crisi renale sclerodermica varia tra le diverse sottopopolazioni. Il più alto rischio è stato riportato in pazienti con sclerosi sistemica diffusa. Il rischio più basso è stato riportato in pazienti con sclerosi sistemica limitata e sclerosi sistemica giovanile.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Frequenza non nota: amenorrea e diminuzione della potenza sessuale.

Patologie congenite, familiari e genetiche
Frequenza non nota: cardiomiopatia ipertrofica in neonati prematuri.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
Frequenza non nota: ritardi nei processi di cicatrizzazione.

Esami diagnostici
Comune: aumento del peso corporeo.
Non Comune: aumento della glicemia.
Frequenza non nota: aumento degli enzimi epatici, variazioni della frazione sierica dei lipidi, aumento della pressione endoculare, incremento dell'escrezione del potassio, alterazione nella secrezione degli ormoni sessuali e incremento del metabolismo proteico accompagnato dall'aumento dell'urea.

Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza non nota: Rottura del tendine (tendine d'Achille), specialmente in pazienti con disordini metabolici quali: uremia o diabete mellito.
Dopo l'iniezione nel tessuto adiposo si potrebbe verificare una locale atrofia tessutale.

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 sono noti casi di intossicazione acuta, né tale evenienza è prevedibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi sistemici, glucocorticoidi, codice ATC: H02AB04.

Meccanismo d'azione:
Il metilprednisolone ha un'influenza, dose dipendente, sul metabolismo in quasi tutti i tessuti; nell'intervallo fisiologico di concentrazione, questi effetti sono indispensabili per mantenere l'omeostasi dell'organismo a riposo ed in condizioni di stress ed anche per regolare il sistema immunitario.

Terapia sostitutiva:
Dosi fisiologiche di metilprednisolone rimpiazzano il cortisolo endogeno in caso di disfunzioni adrenocorticali, a queste dosi si ha anche influenza sul metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi. 8 mg di metilprednisolone sono equivalenti a 40 mg di cortisolo. Data la quasi totale assenza di effetti mineralocorticoidi del metilprednisolone occorre somministrare simultaneamente un mineralocorticoide nelle terapie sostitutive quando c'è un totale blocco delle funzioni adrenocorticotrope.
Quando è necessario somministrare dosi elevate di Urbason in terapie sostitutive, il metilprednisolone ha un effetto antinfiammatorio rapido ed un effetto immunosoppressore ritardato.
Inibisce la chemiotassi e l'attività delle cellule del sistema immunitario come anche il rilascio e gli effetti dei mediatori delle reazioni immunitarie, per esempio l'enzima lisosomiale ed i leucotrieni. Nell'ostruzione bronchiale gli effetti dei broncodilatatori beta-mimetici sono potenziati.
Terapie lunghe e con dosi elevate inducono una riduzione della funzionalità del sistema immunitario e della parte corticale del surrene.
Gli effetti mineralotropi del metilprednisolone sono molto limitati.

Effetti sulle patologie ostruttive delle vie aeree:
L'effetto del metilprednisolone in queste patologie è completamente attribuibile alla sua

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

capacità d'inibizione dei processi infiammatori, alla soppressione o prevenzione di edemi della mucosa, all'inibizione della broncocostrizione, all'inibizione o limitazione della produzione di muco ed anche alla riduzione della viscosità del muco stesso. Questi effetti si basano sul seguente meccanismo: stabilizzazione delle membrane, miglioramento della risposta della muscolatura bronchiale ai β2 simpaticomimetici, riduzione delle reazioni di tipo I dopo una settimana di terapia.

Durata degli effetti:
La durata dell'effetto è più elevata del tempo di permanenza nel siero; infatti l'effetto persiste per dosi intermedie, dalle 12 fino alle 36 ore seguenti la somministrazione orale o endovenosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Dopo la somministrazione orale di Urbason il picco di concentrazione sierica del metilprednisolone è raggiunto entro 1,5 ore ed il $t_{1/2}$ è circa 2/3 ore. Il 77% del farmaco è legato a proteine, indipendentemente dal dosaggio. Il legame avviene con l'albumina e non con la transcortina.
Il metilprednisolone è metabolizzato per la maggior parte nel fegato, i metaboliti (11-cheto e 20 idrossi derivati) sono inattivi come ormoni ed escreti principalmente per via renale (approssimativamente l'85% della dose somministrata compare nelle urine entro 10 ore e circa il 10% nelle feci). Dopo la somministrazione orale di Urbason, meno del 10% del metilprednisolone è escreto immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Tossicità acuta:
La DL_{50} del metilprednisolone per os è superiore a 40 mg/kg nel cane mentre nei ratti è superiore a 4000 mg/kg di peso corporeo.
Tossicità cronica:
In studi nell'animale sono stati osservati i seguenti effetti farmacodinamici: policitemia, linfopenia, atrofia del timo e della parte corticale del surrene e incremento dell'immagazzinamento epatico del glicogeno.
Trattamenti cronici con dosi elevate (3-10 mg/kg di peso corporeo al giorno) inducono la riduzione della risposta immunitaria, riducono l'attività del midollo osseo, provocano l'atrofia dei muscoli scheletrici, influenzano il peso dei testicoli e delle ovaie (cani: pesi testicolari ridotti, ratto: pesi testicolari e ovarici incrementati) e diminuzione del peso della prostata (cane) e della spermatocisti (ratto), polidipsia, diarrea e peggioramento delle condizioni generali.
Tossicità dello sviluppo:
Gli studi sugli animali in cui sono stati somministrati glucocorticoidi a topi, ratti e conigli in gravidanza hanno mostrato un'aumentata incidenza di palatoschisi nei cuccioli.
Cancerogenesi
Non sono disponibili studi a lungo termine sugli animali riguardanti gli effetti cancerogeni del metilprednisolone.
Mutagenesi:
La mutagenicità del metilprednisolone non è stata completamente indagata. Il test di AMES è

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

negativo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Sodio fosfato, sodio fosfato monosodico. Fiala solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità
a) iniezione i.m. e e.v.: si raccomanda di non associare nella stessa siringa altri medicamenti in quanto si possono formare precipitati;
b) infusione e.v.: utilizzare per la diluizione soltanto soluzione glucosata al 5%, soluzione fisiologica o Emagel.

6.3 Periodo di validità
5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Fiale di vetro neutro, incolore.

Urbason solubile 20 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile:
3 fiale polvere + 3 fiale solvente 1 ml.

Urbason solubile 40 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile:
1 fiala polvere + 1 fiala solvente 1 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Fiala a rottura prestabilita. Per l'apertura tenere la fiala verticalmente curando che il punto colorato sia rivolto verso chi guarda, quindi spingere all'indietro la parte superiore della fiala facendo leva.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Sanofi S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B – Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Urbason solubile 20 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
3 fiale polvere + 3 fiale solvente 1 ml: A.I.C. n. 018259022

Urbason solubile 40 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
1 fiala polvere + 1 fiala solvente 1 ml: A.I.C. n. 018259034

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Urbason solubile 20 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Data della prima autorizzazione: 31 Gennaio 1961
Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010.

Urbason solubile 40 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Data della prima autorizzazione: 31 Gennaio 1961
Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Urbason solubile 250 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Urbason solubile 250 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Una fiala di polvere contiene 331,48 mg di metilprednisolone emisuccinato sodico corrispondenti a 250 mg di metilprednisolone.

Eccipienti con effetti noti: sodio fosfato, sodio fosfato monosodico.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Terapia glucocorticoidea in tutte quelle situazioni di emergenza, come ad esempio nella terapia delle gravi forme di shock, nelle quali è necessaria la somministrazione endovenosa di alte dosi di corticosteroidi.
Recidive acute della sclerosi multipla.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
La posologia dell'Urbason solubile va stabilita, come in ogni terapia con glucocorticoidi, in base alla gravità del quadro morboso ed alla diversa risposta dei pazienti al trattamento.

In generale con la somministrazione di 250-500 mg si ottengono risultati soddisfacenti.

Nello shock cardiogeno possono risultare di maggior efficacia posologie pari a 1000 mg e più di metilprednisolone.

La posologia di mantenimento deve essere sempre la minima capace di controllare la sintomatologia; la riduzione posologica va fatta sempre gradualmente.

Recidive acute della sclerosi multipla: somministrazione endovenosa di almeno 500 mg di metilprednisolone al giorno per 5 giorni o in alternativa 1000 mg di metilprednisolone al giorno per 3-5 giorni**.**

Modo e tempi di somministrazione
La somministrazione endovenosa può essere per iniezione o infusione. La

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

somministrazione intramuscolare è da riservare a casi eccezionali in cui non sia possibile l'accesso venoso.

L'iniezione endovenosa deve essere effettuata **lentamente** (1-2 minuti per ogni fiala); il contenuto di una fiala va sciolto con l'acqua per preparazioni iniettabili inserita nella confezione.

La somministrazione endovenosa di una fiala di Urbason solubile 250 mg/5 ml può essere ripetuta, a seconda del quadro clinico e della risposta ottenuta, nelle prime ore di trattamento.

Urbason Solubile può essere somministrato anche per infusione endovenosa; il contenuto della fiala, sciolto con l'acqua per preparazioni iniettabili, va diluito con soluzione di glucosio al 5%, soluzione fisiologica od Emagel.
Le soluzioni devono essere utilizzate subito dopo la preparazione.

Ove necessario Urbason Solubile deve essere impiegato unitamente alla terapia causale (ripristino del volume plasmatico, farmaci cardiocircolatori, antibiotici ed antidolorifici).

In caso di crisi addisoniane e di sindrome di Waterhouse-Friderichsen è indicata la contemporanea somministrazione di mineralcorticoidi.

Popolazione pediatrica
A causa del rischio di ritardi nella crescita Urbason solubile deve essere somministrato ai bambini solo in caso di effettiva necessità.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad altri glucocorticoidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Eccetto che in terapie sostitutive o d'emergenza Urbason solubile non deve essere somministrato in:

- pazienti con ulcere gastriche o duodenali;
- pazienti con demineralizzazione delle ossa (osteoporosi);
- pazienti con disturbi psichici;
- pazienti con glaucoma ad angolo aperto e chiuso;
- pazienti con cheratiti erpetiche;
- pazienti con alcune malattie virali come: varicella, herpes simplex, e durante la fase virale dell'herpes zoster;
- pazienti con tubercolosi latente o manifesta e anche se solo sospettata (rischio di insorgenza della malattia fino a quel momento latente o peggioramento della patologia già in corso);
- pazienti con linfoadenopatie conseguenti a vaccinazioni con BCG;
- pazienti affetti da amebiasi;
- in pazienti con micosi sistemiche;
- pazienti con poliomieliti (ad eccezione della forma bulbare encefalica);

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- per circa 8 settimane prima e 2 settimane dopo le vaccinazioni.

Si raccomanda che i pazienti trattati con dosi terapeutiche di glucocorticoidi (a parte il caso di terapia sostitutiva) non vengano vaccinati perché la risposta anticorpale potrebbe essere inadeguata o potrebbe sviluppare complicazioni neurologiche. Nel caso di infezioni gravi Urbason solubile può essere utilizzato solo in associazione con una terapia specifica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso dei glucocorticoidi può indebolire il sistema immunitario provocando l'insorgenza di infezioni, alcuni microrganismi possono essere attivati con conseguente manifestazione di infezioni latenti.

I glucocorticoidi possono nascondere i segni di un'infezione rendendo la diagnosi dell'esistenza o sviluppo della stessa più difficile.

In pazienti che ricevono i glucocorticoidi per via sistemica anche in terapie sostitutive certe malattie virali come varicella, herpes simplex e durante la fase virale dell'herpes zoster possono diventare gravi.

A causa del rischio di perforazioni intestinali con peritoniti, Urbason solubile deve essere usato solo in caso di effettiva necessità e monitorando adeguatamente i pazienti con:

- coliti ulcerative gravi con rischio di perforazione, ascessi o infiammazioni purulente;
- diverticoliti;
- recenti anastomosi intestinali.

A meno che non abbiano già avuto la varicella, bambini ed adulti dovrebbero evitare di avere contatti con persone affette da varicella o herpes zoster. Se vengono esposti a tali infezioni mentre assumono Urbason solubile devono contattare immediatamente un medico anche in assenza di sintomi. I pazienti con reattività alla tubercolina devono essere monitorati a causa del rischio di riattivazione. In questi pazienti è raccomandata la chemioprofilassi durante terapie a lungo termine con glucocorticoidi.

In pazienti con miastenia grave in modo particolare se ricevono dosi elevate di glucocorticoidi c'è il rischio che la malattia si aggravi, di solito entro le prime due settimane dall'inizio della terapia con il glucocorticoide. Si raccomanda pertanto che le dosi di Urbason solubile siano basse all'inizio della terapia e che vengano incrementate gradualmente.

Le condizioni metaboliche dei pazienti diabetici devono essere monitorate e se necessario deve essere adattata la terapia contro il diabete.

In particolare dopo terapie prolungate con dosi elevate di farmaco, va considerata una possibile ritenzione idrica e di sodio. In questo caso è necessario assicurare un adeguato apporto di potassio, di cui deve essere monitorato il livello nel sangue ed un diminuito apporto di sodio.

Sono da tenere in considerazione possibili peggioramenti dell'ipertensione e delle malattie cardiache; quindi si richiede un appropriato monitoraggio dei pazienti.

Dopo somministrazione sistemica di glucocorticoidi in neonati prematuri, è stata segnalata cardiomiopatia ipertrofica. Nei neonati che ricevono glucocorticoidi sistemici,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

devono essere eseguiti ecocardiogrammi per monitorare la struttura e la funzione miocardica (Vedere paragrafo 4.8).
In trattamenti a lungo termine con glucocorticoidi i controlli medici includono quelli oftalmologici.
Nei pazienti ipotiroidei od affetti da cirrosi epatica la risposta ai corticosteroidi può essere aumentata e per questo sono richiesti la diminuzione del dosaggio ed il monitoraggio dei pazienti.
E' necessaria cautela nei pazienti con sclerosi sistemica a causa di una aumentata incidenza di crisi renale sclerodermica (anche fatale) con ipertensione e diminuzione della produzione urinaria osservata con una dose giornaliera di 12 mg o più di metilprednisolone. Pertanto, in tali pazienti, la pressione arteriosa e la funzionalità renale (creatinina sierica) devono essere regolarmente monitorate (vedere paragrafo 4.8).
Si possono osservare aritmie cardiache ed arresto cardiaco con la somministrazione di elevate dosi e.v. di Urbason solubile in terapia intermittente (*pulse therapy*) anche in pazienti senza note anomalie cardiache. Quindi si raccomanda un monitoraggio stretto durante il trattamento e per diversi giorni dopo la sospensione della terapia.
Dopo somministrazione di corticosteroidi è stata riportata crisi da feocromocitoma, che può essere fatale. I corticosteroidi devono essere somministrati a pazienti con presunto o accertato feocromocitoma solo dopo un'adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio. (Vedere paragrafo 4.8).
Il medico curante deve essere informato che con l'uso di Urbason Solubile sono stati segnalati casi di pneumatosi intestinale (frequenza non nota, vedere sotto il paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Clinicamente, la pneumatosi intestinale varia da malattia benigna, che non richiede trattamento, a condizioni più gravi che necessitano di ossigeno, idratazione EV ed antibiotici, fino ad una condizione pericolosa per la vita che necessita di un intervento chirurgico immediato. Dato che i corticosteroidi possono mascherare i segni ed i sintomi clinici di alcune condizioni pericolose per la vita associate alla pneumatosi intestinale (inclusi disturbi intestinali necrotici, disturbi polmonari ed infezioni compresa la sepsi), nel caso in cui si abbia un sospetto di pneumatosi intestinale quando i sintomi addominali progrediscano da lievi a gravi richiedendo un intervento medico come sopra riportato, è importante eseguire l'appropriata diagnostica per immagini (come tomografia computerizzata e parametri di laboratorio).
Con i corticosteroidi è stato segnalato il verificarsi di trombosi compresa tromboembolia venosa. Ne consegue che i corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti che hanno o che possono essere predisposti alle malattie tromboemboliche.
Dosi elevate di corticolsteroidi possono indurre pancreatite acuta.
Nell'esperienza post-marketing, è stata segnalata Sindrome da Lisi Tumorale (TLS - tumour lysis syndrome) in pazienti con neoplasie ematologiche a seguito dell'uso di Urbason solubile da solo o in combinazione con altri agenti chemioterapici. I pazienti ad alto rischio di TLS, come i pazienti con alto tasso proliferativo, elevato carico tumorale ed elevata sensibilità agli agenti citotossici, devono essere attentamente monitorati e devono essere adottate appropriate precauzioni (vedere paragrafo 4.8).
L'interruzione della somministrazione a lungo termine di corticosteroidi deve essere eseguita gradualmente. I rischi associati all'interruzione improvvisa del trattamento sono

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

esacerbazione o recidiva della malattia sottostante, insufficienza surrenalica acuta (in particolare in situazioni stressanti, ad es. durante infezioni, dopo un incidente, durante uno sforzo fisico intenso) o sindrome da sospensione da steroidi.
La sindrome da sospensione da steroidi può presentarsi con un'ampia gamma di segni e sintomi, tuttavia i sintomi tipici includono febbre, anoressia, nausea, letargia, malessere, artralgia, desquamazione della pelle, debolezza, ipotensione e perdita di peso.
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.
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 all'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.
Popolazione pediatrica
Dosi elevate di corticosteroidi possono indurre pancreatite nei bambini.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti:
Una fiala di Urbason Solubile 250 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile contiene 0,7 mmol di sodio, pari a 16,9 mg. Una dose massima giornaliera (4 fiale) contiene 2,9 mmol di sodio, pari a 67 mg. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- Glucosidi digitalici: l'azione dei glucosidi potrebbe essere potenziata dall'ipopotassiemia.
- Diuretici: incremento dell'escrezione del potassio.
- Antidiabetici: l'effetto ipoglicemico potrebbe essere diminuito.
- Derivati cumarinici: gli effetti anticoagulanti potrebbero essere ridotti.
- Rifampicina, fenitoina e barbiturici: l'effetto corticosteroideo potrebbe essere diminuito (vedi Effetti indesiderati).
- Rilassanti muscolari non-depolarizzanti: il rilassamento muscolare potrebbe essere prolungato.
- Estrogeni (prodotti contraccettivi): l'uso concomitante di estrogeni può ridurre il metabolismo dei corticosteroidi compreso il metilprednisolone.
- Antinfiammatori non steroidei aumentano il rischio di emorragie gastrointestinali.
- Ciclosporina: inibizione del metabolismo, incremento del rischio di convulsioni.
- Test allergici: le reazioni cutanee ai test per le allergie potrebbero essere soppresse.
- Diltiazem: inibizione del metabolismo del metilprednisolone (CYP3A4) e inibizione della P-glicoproteina. Il paziente deve essere monitorato quando inizia la terapia con metilprednisolone. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il metilprednisolone attraversa la placenta.

L'esperienza riguardante l'uso del metilprednisolone in gravidanza è molto limitata.

Negli studi sugli animali è stata osservata un'aumentata incidenza di palatoschisi (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati degli studi epidemiologici, l'uso di glucocorticoidi durante il primo trimestre può aumentare il rischio di labbro leporino e/o palatoschisi. Urbason Solubile deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il feto.

Allattamento

Il metilprednisolone viene escreto nel latte materno.

Se sono somministrate delle dosi elevate di farmaco per ragioni cliniche l'allattamento deve essere sospeso per evitare che il neonato ingerisca il metilprednisolone con il latte materno.

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

Alcuni effetti indesiderati (diminuzione della capacità visiva, insorgenza di una opacizzazione del cristallino, aumento della pressione endoculare, vertigini ed emicrania) possono diminuire la capacità di concentrazione e reazione dei pazienti costituendo un rischio in tutte quelle situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (guidare la macchina o utilizzare dei macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse elencate di seguito sono state segnalate negli studi clinici con metilprednisolone inclusi quelli riportati nella letteratura scientifica e segnalazioni post-marketing. Le categorie di frequenza sono state stimate sulla base dei dati disponibili.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e la loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni:

molto comune (≥ 1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In corso di terapia corticosteroidea, specie per trattamenti intensi e prolungati, possono manifestarsi i seguenti effetti:

Infezioni ed infestazioni

Frequenza non nota: incremento del rischio di infezioni. Alcune malattie virali come: varicella, herpes simplex e l'herpes zoster possono diventare gravi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)
Frequenza non nota: crisi da feocromocitoma (effetto della classe dei corticosteroidi) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico
Frequenza non nota: malattie del sangue, leucocitosi, tendenza alla trombocitosi e trombocitopenia.

Disturbi del sistema immunitario
Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità (incluso shock che può insorgere dopo somministrazione parenterale ed in particolare in pazienti con asma bronchiale o che hanno subito un trapianto di rene). Diminuzioni della risposta immunitaria.

Patologie endocrine
Comune: facies lunare (Cushingoide).
Frequenza non nota: inattivazione o atrofia dell'attività corticosurrenale, sindrome da sospensione da steroidi (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Frequenza non nota: distribuzione anormale del grasso corporeo e obesità. Ritenzione di sodio ed accumulo di acqua nei tessuti, ipokaliemia e diabete steroideo. Casi di Sindrome da Lisi Tumorale sono stati segnalati in associazione con Urbason Solubile quando usato in pazienti con neoplasie ematologiche (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici
Comune: disturbi del sonno.
Non comune: depressione grave.
Frequenza non nota: sviluppo o aggravamento di disordini psichici come ad esempio: euforia, sbalzi d'umore, cambio della personalità e manifestazione di psicosi.

Patologie del sistema nervoso
Comune: vertigini e cefalea.
Frequenza non nota: convulsioni cerebrali, aumento della pressione endocranica (pseudotumor cerebri). Lipomatosi epidurale.

Patologie dell'occhio
Frequenza non nota: papilledema, opacizzazione del cristallino, corioretinopatia e visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4).

Patologie cardiache
Frequenza non nota: Effetti cardiaci come aritmia e arresto cardiaco. Aumento delle congestioni polmonari in pazienti infartuati. Lipomatosi epicardica.

Patologie vascolari
Non comune: ipertensione.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza non nota: incremento del rischio di trombosi, eventi trombotici.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Frequenza non nota: Singhiozzo. Lipomatosi mediastinica.

Patologie gastrointestinali
Non comune: fastidio addominale
Frequenza non nota: sviluppo di ulcere gastriche e duodenali; perforazioni gastriche e duodenali con peritoniti. Pancreatite. Pneumatosi intestinale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari
Frequenza non nota: epatite, danno epatico colestatico ed epatocellulare inclusa insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Frequenza non nota: aumento della crescita dei capelli. Alterazioni della cute (atrofia, strie, acne e sanguinamenti). Eruzione cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune: dolori muscolari se la dose è ridotta troppo rapidamente dopo un trattamento prolungato.
Non comune: dolori articolari se la dose è ridotta troppo rapidamente dopo un trattamento prolungato.
Frequenza non nota: ritardo nella crescita nei bambini. Indebolimento muscolare. In pazienti affetti da miastenia grave possono verificarsi dei peggioramenti dell'indebolimento muscolare e crisi miasteniche gravi. Miopatie acute possono essere aggravate dall'uso di rilassanti non depolarizzanti. Osteoporosi (con rischio di fratture in casi gravi). Osteonecrosi asettica della testa del femore o dell'omero.

Patologie renali e urinarie
Frequenza non nota: crisi renale sclerodermica
La prevalenza della crisi renale sclerodermica varia tra le diverse sottopopolazioni. Il più alto rischio è stato riportato in pazienti con sclerosi sistemica diffusa. Il rischio più basso è stato riportato in pazienti con sclerosi sistemica limitata e sclerosi sistemica giovanile.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Frequenza non nota: amenorrea e diminuzione della potenza sessuale.

Patologie congenite, familiari e genetiche
Frequenza non nota: cardiomiopatia ipertrofica in neonati prematuri.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
Frequenza non nota: ritardi nei processi di cicatrizzazione.

Esami diagnostici

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Comune: aumento del peso corporeo.
Non Comune: aumento della glicemia.
Frequenza non nota: aumento degli enzimi epatici, variazioni della frazione sierica dei lipidi, aumento della pressione endoculare, incremento dell'escrezione del potassio, alterazione nella secrezione degli ormoni sessuali e incremento del metabolismo proteico accompagnato dall'aumento dell'urea.

Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura
Frequenza non nota: Rottura del tendine (tendine d'Achille), specialmente in pazienti con disordini metabolici quali: uremia o diabete mellito.
Dopo l'iniezione nel tessuto adiposo si potrebbe verificare una locale atrofia tessutale.

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 sono noti casi di intossicazione acuta, né tale evenienza è prevedibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi sistemici, glicocorticoidi, codice ATC: H02AB04.

Meccanismo d'azione:

Il metilprednisolone ha un'influenza, dose dipendente, sul metabolismo in quasi tutti i tessuti; nell'intervallo fisiologico di concentrazione, questi effetti sono indispensabili per mantenere l'omeostasi dell'organismo a riposo ed in condizioni di stress ed anche per regolare il sistema immunitario.

Terapia sostitutiva:
Dosi fisiologiche di metilprednisolone rimpiazzano il cortisolo endogeno in caso di disfunzioni adrenocorticali, a queste dosi si ha anche influenza sul metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi. 8 mg di metilprednisolone sono equivalenti a 40 mg di cortisolo. Data la quasi totale assenza di effetti mineralocorticoidi del metilprednisolone occorre somministrare simultaneamente un mineralocorticoide nelle terapie sostitutive quando c'è un totale blocco delle funzioni adrenocorticotrope.
Quando è necessario somministrare dosi elevate di Urbason in terapie sostitutive, il metilprednisolone ha un effetto antinfiammatorio rapido ed un effetto immunosoppressore ritardato.
Inibisce la chemiotassi e l'attività delle cellule del sistema immunitario come anche il

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

rilascio e gli effetti dei mediatori delle reazioni immunitarie, per esempio l'enzima lisosomiale ed i leucotrieni. Nell'ostruzione bronchiale gli effetti dei broncodilatatori beta-mimetici sono potenziati.
Terapie lunghe e con dosi elevate inducono una riduzione della funzionalità del sistema immunitario e della parte corticale del surrene.
Gli effetti mineralotropi del metilprednisolone sono molto limitati.

Effetti sulle patologie ostruttive delle vie aeree:
L'effetto del metilprednisolone in queste patologie è completamente attribuibile alla sua capacità d'inibizione dei processi infiammatori, alla soppressione o prevenzione di edemi della mucosa, all'inibizione della broncocostrizione, all'inibizione o limitazione della produzione di muco ed anche alla riduzione della viscosità del muco stesso. Questi effetti si basano sul seguente meccanismo: stabilizzazione delle membrane, miglioramento della risposta della muscolatura bronchiale ai β2 simpaticomimetici, riduzione delle reazioni di tipo I dopo una settimana di terapia.

Durata degli effetti:
La durata dell'effetto è più elevata del tempo di permanenza nel siero; infatti l'effetto persiste per dosi intermedie, dalle 12 fino alle 36 ore seguenti la somministrazione orale o endovenosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Dopo la somministrazione orale di Urbason il picco di concentrazione sierica del metilprednisolone è raggiunto entro 1,5 ore ed il $t_{1/2}$ è circa 2/3 ore. Il 77% del farmaco è legato a proteine, indipendentemente dal dosaggio. Il legame avviene con l'albumina e non con la transcortina.
Il metilprednisolone è metabolizzato per la maggior parte nel fegato, i metaboliti (11-cheto e 20 idrossi derivati) sono inattivi come ormoni ed escreti principalmente per via renale (approssimativamente l'85% della dose somministrata compare nelle urine entro 10 ore e circa il 10% nelle feci). Dopo la somministrazione orale di Urbason, meno del 10% del metilprednisolone è escreto immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Tossicità acuta:
La DL_{50} del metilprednisolone per os è superiore a 40 mg/kg nel cane mentre nei ratti è superiore a 4000 mg/kg di peso corporeo.
Tossicità cronica:
In studi nell'animale sono stati osservati i seguenti effetti farmacodinamici: policitemia, linfopenia, atrofia del timo e della parte corticale del surrene e incremento dell'immagazzinamento epatico del glicogeno.
Trattamenti cronici con dosi elevate (3-10 mg/kg di peso corporeo al giorno) inducono la riduzione della risposta immunitaria, riducono l'attività del midollo osseo, provocano l'atrofia dei muscoli scheletrici, influenzano il peso dei testicoli e delle ovaie (cani: pesi testicolari ridotti, ratto: pesi testicolari e ovarici incrementati) e diminuzione del peso della prostata (cane) e della spermatocisti (ratto), polidipsia, diarrea e peggioramento delle condizioni

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

generali.
Tossicità dello sviluppo:
Gli studi sugli animali in cui sono stati somministrati glucocorticoidi a topi, ratti e conigli in gravidanza hanno mostrato un'aumentata incidenza di palatoschisi nei cuccioli.
Cancerogenesi
Non sono disponibili studi a lungo termine sugli animali riguardanti gli effetti cancerogeni del metilprednisolone.
Mutagenesi
La mutagenicità del metilprednisolone non è stata completamente indagata. Il test di AMES è negativo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Polvere: Sodio fosfato, sodio fosfato monosodico.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità
c) iniezione e.v./i.m.: si raccomanda di non associare nella stessa siringa altri medicamenti in quanto si possono formare precipitati;
d) infusione e.v.: utilizzare per la diluizione soltanto soluzione glucosata al 5%, soluzione fisiologica o Emagel.

6.3 Periodo di validità
5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Fiale di vetro neutro, incolore.
1 fiala polvere + 1 fiala solvente 5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Fiala a rottura prestabilita. Per l'apertura tenere la fiala verticalmente curando che il punto colorato sia rivolto verso chi guarda, quindi spingere all'indietro la parte superiore della fiala facendo leva.
Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Sanofi S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

"250 MG/5 ML POLVERE E SOLVENTE PER SOLUZIONE INIETTABILE"1 FIALA POLVERE + 1 FIALA SOLVENTE 5 ML A.I.C. n. 018259059

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima Autorizzazione: 11 Novembre 1983
Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).