

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lemod[®] – Solu, 20 mg/mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju

Lemod[®] – Solu, 40 mg/mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju

Lemod[®] – Solu, 125 mg/2 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju

Lemod[®] – Solu, 500 mg/7,8 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju

INN: metilprednizolon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 20 mg/mL:

1 bočica praška sadrži: metilprednizolon 20 mg
(u obliku metilprednizolon-natrijum-sukcinata)
1 ampula sa 1 mL rastvarača sadrži: voda za injekcije sa 0,9% benzilalkohola

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 40 mg/mL:

1 bočica praška sadrži: metilprednizolon 40 mg
(u obliku metilprednizolon-natrijum-sukcinata)
1 ampula sa 1 mL rastvarača sadrži: voda za injekcije sa 0,9% benzilalkohola

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 125 mg/2 mL:

1 bočica praška sadrži: metilprednizolon 125 mg
(u obliku metilprednizolon-natrijum-sukcinata)
1 ampula sa 2 mL rastvarača sadrži: voda za injekcije sa 0,9% benzilalkohola

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 500 mg/7,8 mL:

1 bočica praška sadrži: metilprednizolon 500 mg
(u obliku metilprednizolon-natrijum-sukcinata)
1 ampula sa 7,8 mL rastvarača sadrži: voda za injekcije sa 0,9% benzilalkohola

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 20 mg/mL: laktoza, monohidrat; natrijum; benzilalkohol.

Jedna bočica praška sadrži 12,50 mg laktoza, monohidrata.

Jedna bočica praška sadrži približno 4,20 mg natrijuma.

Jedna ampula rastvarača sadrži 9 mg benzilalkohola.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 40 mg/mL: laktoza, monohidrat; natrijum; benzilalkohol.

Jedna bočica praška sadrži 25 mg laktoza, monohidrata.

Jedna bočica praška sadrži približno 8,41 mg natrijuma.

Jedna ampula rastvarača sadrži 9 mg benzilalkohola.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 125 mg/2 mL: natrijum; benzilalkohol.

Jedna bočica praška sadrži približno 13,63 mg natrijuma.

Jedna ampula rastvarača sadrži 18 mg benzilalkohola.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 500 mg/7,8 mL: natrijum; benzilalkohol.

Jedna bočica praška sadrži približno 55,64 mg natrijuma.

Jedna ampula rastvarača sadrži 70,20 mg benzilalkohola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.

Prašak: beo do skoro beo, porozni kolač.

Rastvarač: bistra, bezbojna tečnost, sa slabim mirisom na benzilalkohol.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lemod – Solu je indikovano u terapiji stanja koja zahtevaju brzo i intenzivno dejstvo kortikosteroida, kao što su:

1. Dermatološka oboljenja
Težak oblik *erythema multiforme* (Stevens-Johnson sindrom).
2. Alergijske bolesti i reakcije
Bronhijalna astma, težak sezonski ili celogodišnji alergijski rinitis, angioneurotski edem, anafilaksa.
3. Gastro-intestinalna oboljenja
Ulcerozni kolitis, Kronova bolest.
4. Respiratorna oboljenja
Aspiracija gastričnog sadržaja, fulminantna ili diseminovana tuberkuloza (sa odgovarajućom anti-tuberkuloznom hemioterapijom).
5. Neurološki poremećaji
Cerebralni edem kao posledica tumora mozga, akutne egzacerbacije multiple skleroze koja je po toku relapsno-remitentna.
6. Razno
Tuberkulozni meningitis (sa odgovarajućom anti-tuberkuloznom hemioterapijom)
Transplantacija.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Lemod – Solu se može primeniti intravenski (u vidu injekcije ili infuzije) ili intramuskularno, ali podesniji način u slučajevima hitnog reagovanja je intravenska injekcija data u odgovarajućem vremenskom intervalu. Ukoliko se intravenski primenjuje velika doza leka Lemod – Solu, treba ga davati u periodu od najmanje 30 minuta. Doze do 250 mg treba davati intravenski u periodu od najmanje pet minuta.

Za intravensku infuziju, inicijalno pripremljen rastvor se može razblažiti sa 5% rastvorom glukoze, izotoničnim fiziološkim rastvorom, ili 5% rastvorom glukoze u izotoničnom fiziološkom rastvoru. Da bi se izbegli problemi kompatibilnosti sa ostalim lekovima, lek Lemod – Solu treba primenjivati odvojeno, samo u navedenim rastvorima.

Neželjena dejstva primene leka Lemod – Solu se mogu smanjiti primenom najmanje efektivne doze u najkraćem periodu (videti odeljak 4.4).

Lekove za parenteralnu primenu, ukoliko je to moguće, treba vizuelno proveriti na prisustvo vidljivih čestica i promenu boje rastvora pre primene.

Odrasli:

Doziranje varira u zavisnosti od težine stanja. Početna doza se kreće od 10 do 500 mg. Prilikom terapije reakcija odbacivanja tkiva nakon transplantacije, može biti potrebna doza do 1 g/dnevno. Iako su doziranje i protokoli lečenja varirali u studijama primene metilprednizolon-natrijum-sukcinata u terapiji reakcija odbacivanja tkiva, objavljena literatura podržava primenu doza od 500 mg do 1 g kao najčešće primenjivanih doza u akutnoj fazi odbacivanja. Terapiju ovim dozama treba ograničiti na 48 do 72 sata, tj. samo dok se stanje pacijenta ne stabilizuje, obzirom da duža primena velikih doza kortikosteroida može da prouzrokuje ozbiljna neželjena dejstva (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija:

U terapiji indikacija koja zahtevaju velike doze kortikosteroida, kao što su hematološka, reumatska, renalna i dermatološka stanja, preporučene doze se kreću od 30 mg/kg/dnevno do maksimalno 1g/dnevno. Ovo doziranje se kao pulsna terapija svaki ili svaki drugi dan, može ponoviti do tri puta. U terapiji reakcije odbacivanja transplantata nakon transplantacije, preporučuje se doziranje 10-20 mg/kg/dan tokom najviše do 3 dana, do maksimalno 1 g/dan. U terapiji *status asthmaticus*, preporučuje se doziranje od 1-4 mg/kg/dan u trajanju od 1-3 dana.

Stariji pacijenti:

Lek Lemod – Solu se prvenstveno primenjuje u akutnim kratkotrajnim stanjima. Nema podataka koji bi upućivali na potrebu izmene doziranja kod starijih pacijenata. Terapiju kod starijih pacijenata treba planirati imajući u vidu ozbiljnije posledice čestih neželjenih dejstava kortikosteroida u starijoj dobi, pa je potreban stalni klinički nadzor (videti odeljak 4.4).

Detaljne preporuke za doziranje kod odraslih su sledeće:

U terapiji anafilaktičke reakcije prvo treba primeniti adrenalin ili noradrenalin kako bi se odmah postiglo hemodinamsko dejstvo, a zatim i.v. injekciju leka Lemod – Solu sa drugim preporučenim procedurama. Postoje dokazi da kortikosteroidi preko njihovog produženog hemodinamskog dejstva povoljno deluju u smislu prevencije rekurentnih napada akutnih anafilaktičkih reakcija.

U terapiji reakcija preosetljivosti, lek Lemod – Solu dovodi do olakšanja tegoba za pola do dva sata. Kod pacijenata koji imaju *status asthmaticus*, lek Lemod – Solu se može primeniti u dozi od 40 mg intravenski, sa ponovljenim davanjem zavisno od pacijentovog odgovora. Kod nekih pacijenata sa astmom može biti korisna primena spore intravenske infuzije tokom perioda od nekoliko sati.

U terapiji reakcija odbacivanja transplantata posle transplantacije primenjivane su doze i do 1 g/dan u cilju supresije krize odbacivanja transplantata, a doze od 500 mg do 1 g se uobičajeno primenjuju za akutno odbacivanje. Terapiju treba primenjivati samo do stabilizacije pacijentovog stanja; obično ne duže od 48 – 72 sata.

U terapiji cerebralnog edema, kortikosteroidi se primenjuju u cilju smanjenja ili prevencije cerebralnog edema povezanog sa tumorima mozga (primarni ili metastatski). Kod pacijenata sa edemom usled prisustva tumora, titracija doze kortikosteroida je važna kako bi se izbeglo povratno povećanje intrakranijalnog pritiska. Ukoliko dođe do edema mozga pri smanjenju doze (pri čemu je isključeno intrakranijalno krvarenje), treba ponovo započeti sa primenom većih doza i češćom primenom leka parenteralnim putem. Pacijenti sa nekim oblicima maligniteta mogu imati potrebu da ostanu na oralnoj kortikosteroidnoj terapiji tokom nekoliko meseci ili doživotno. Slične ili veće doze mogu biti od pomoći u cilju kontrole edema tokom radijacione terapije.

Sledeće terapijske sheme se preporučuju u terapiji edema usled tumora mozga.

<u>Shema A (1)</u>	<u>Doza (mg)</u>	<u>Način primene</u>	<u>Interval u satima</u>	<u>Trajanje</u>
Preoperativno	20	IM	3-6	
Tokom hirurškog zahvata	20 do 40	IV	svakog sata	
Postoperativno	20	IM	3	24 sata
	16	IM	3	24 sata
	12	IM	3	24 sata
	8	IM	3	24 sata

	4	IM	3	24 sata
	4	IM	6	24 sata
	4	IM	12	24 sata
<u>Shema B (2)</u>	<u>Doza (mg)</u>	<u>Način primene</u>	<u>Interval u satima</u>	<u>Trajanje u danima</u>
Preoperativno	40	IM	6	2-3
Postoperativno	40	IM	6	3-5
	20	Oralni	6	1
	12	Oralni	6	1
	8	Oralni	8	1
	4	Oralni	12	1
	4	Oralni		1
Cilj je prekinuti sa terapijom posle ukupno 10 dana.				

Literatura

1. Fox JL, MD. "Use of Methylprednisolone in Intracranial Surgery" Medical Annals of the District of Columbia, 34:261-265, 1965.
2. Cantu RC, MD Harvard Neurological Service, Boston, Massachusetts. Letter on file, The Upjohn Company (February 1970).

U terapiji akutnih egzacerbacija multiple skleroze kod odraslih, preporučena doza je 1 g dnevno tokom 3 dana. Lek Lemod – Solu treba primeniti kao intravensku infuziju tokom najmanje 30 minuta.

U drugim indikacijama, inicijalno doziranje će varirati od 10 do 500 mg zavisno od kliničkog problema koji se leči. Mogu biti potrebne veće doze u cilju sprovođenja kratkotrajne terapije teških, akutnih stanja. Inicijalnu dozu, do 250 mg, treba primeniti intravenskim putem tokom perioda od najmanje 5 minuta, doze veće od 250 mg treba primeniti intravenski tokom perioda od najmanje 30 minuta. Naredne doze se mogu primeniti intravenski ili intramuskularno u intervalima koji zavise od odgovora pacijenta i kliničkog stanja. Kortikosteroidna terapija je dodatak, a ne zamena za konvencionalnu terapiju.

4.3. Kontraindikacije

Lek Lemod – Solu je kontraindikovano:

- Kod pacijenata koji imaju sistemske gljivične infekcije, osim ukoliko nije primenjena specifična antiinfektivna terapija i kod cerebralnog edema u malariji.
- Kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na metilprednizolon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Kod pacijenata sa poznatom ili suspektom preosetljivošću na kravlje mleko odnosno njegove sastojke ili druge mlečne proizvode, zbog toga što sadrži sastojke mleka u tragovima (videti odeljak 4.4). [Navedena kontraindikacija odnosi se na lek Lemod – Solu, 20 mg/mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju i lek Lemod – Solu, 40 mg/mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.]
- Kod intratekalnog načina primene.

Primena živih ili živih, atenuisanih vakcina je kontraindikovana kod pacijenata koji dobijaju imunosupresivne doze kortikosteroida.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Imunosupresivna dejstva/Povećana sklonost ka infekcijama

Kortikosteroidi mogu povećati sklonost ka infekcijama, mogu maskirati neke znake infekcije, a nove infekcije se mogu javiti tokom njihove primene. Supresija inflamatornog odgovora i imunske funkcije povećava sklonost ka gljivičnim, virusnim i bakterijskim infekcijama i njihovu težinu. Klinička slika može često biti atipična i može dostići uznapredovali stadijum pre nego što je prepoznata.

Pacijenti koji uzimaju lekove koji dovode do supresije imunskog sistema su skloniji ka infekcijama od zdravih osoba. Ovčije boginje (varičela) i male boginje, na primer, mogu imati ozbiljniji ili čak i fatalni tok kod dece i odraslih osoba koji su na terapiji kortikosteroidima i imaju kompromitovan imunski sistem.

Pojavu varičele treba ozbiljno uzeti u obzir, jer ova inače blaga bolest može biti fatalna kod imunosuprimiranih pacijenata. Pacijente (ili roditelje dece) za koje se pouzdano ne zna da su preležali varičelu treba savetovati da izbegavaju bliski lični kontakt sa obolelima od varičele ili herpes zoster virusa, a ukoliko do njega ipak dođe, treba odmah da se obrate lekaru. Pasivna imunizacija varičela/zoster imunoglobulinom je neophodna za izložene pacijente koji nisu imunizovani, a dobijaju sistemske kortikosteroide ili su ih dobijali u toku prethodna 3 meseca, i to u toku 10 dana od izlaganja virusu. Ukoliko se dijagnoza varičele potvrdi, ovo oboljenje zahteva specijalističku negu i urgentnu terapiju. Ne treba prekidati terapiju kortikosteroidima, a može biti neophodno i povećanje doze.

Treba izbegavati izlaganje malim boginjama. Pacijenti izloženi malim boginjama se bez odlaganja moraju obratiti lekaru. U slučaju izlaganja, potrebna je profilaksa normalnim intramuskularnim imunoglobulinom.

Slično, kortikosteroide treba primenjivati vrlo oprezno kod pacijenata sa poznatom ili suspektom infekcijom parazitima kao što je infestacija valjkastim crvom *Strongyloides*, koja može dovesti do hiperinfekcije i diseminacije sa širokom rasprostranjenom migracijom larvi, koja je često praćena teškim enterokolitisom i potencijalno fatalnom gram-negativnom septikemijom.

Žive vakcine ne treba davati osobama sa narušenim imunskim odgovorom. Imunski odgovor na druge vakcine može biti smanjen.

Primena kortikosteroida u terapiji aktivne tuberkuloze treba da bude ograničena na one slučajeve fulminantne ili diseminovane tuberkuloze u kojima je kortikosteroidni lek primenjen u terapiji ovog oboljenja zajedno sa odgovarajućom anti-tuberkuloznom terapijom.

Ukoliko su kortikosteroidi indikovani kod pacijenata sa latentnom tuberkulozom ili tuberkulinskom reakcijom, neophodno je pažljivo praćenje jer može doći do reaktivacije bolesti. Tokom produžene terapije kortikosteroidima, ovi pacijenti treba da dobijaju hemoprofilaksu.

Prijavljeni su slučajevi Kapošijevog sarkoma kod pacijenata koji su na kortikosteroidnoj terapiji. Prekid terapije kortikosteroidima može dovesti do kliničke remisije bolesti.

Podaci iz kliničke studije sprovedene u cilju utvrđivanja efikasnosti metilprednizolona u septičnom šoku, ukazuju da se povećana smrtnost javila u podgrupi pacijenata koji su započeli studiju sa povećanim vrednostima kreatinina u serumu ili kod onih kod kojih se razvila sekundarna infekcija posle početka terapije. Prema tome, metilprednizolon ne treba primenjivati u terapiji septičnog sindroma ili septičnog šoka.

Uloga kortikosteroida u septičnom šoku je bila kontroverzna, jer su rezultati ranih studija bili i povoljni i nepovoljni. U skorije vreme, sugeriše se da dopunska terapija kortikosteroidima ima povoljan uticaj kod pacijenata sa utvrđenim septičnim šokom koji imaju adrenalnu insuficijenciju. Međutim, njihova rutinska primena u septičnom šoku se ne preporučuje. Sistematski prikaz kratkotrajne terapije velikim dozama kortikosteroida nije podržao njihovu primenu. Međutim, meta-analize i pregled ukazuju da duža primena (5 – 11 dana) malih doza kortikosteroida može da smanji mortalitet, posebno kod pacijenata sa septičnim šokom zavisnim od vazopresora.

Dejstva na imunski sistem

Mogu se javiti alergijske reakcije. Retko su prijavljene reakcije na koži i anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije nakon primene metilprednizolona. Lekari koji primenjuju ovaj lek treba da budu pripravnici na mogućnost ovih pojava. Odgovarajuće mere opreza treba preduzeti pre primene leka, posebno kada pacijent ima alergiju na lekove u anamnezi.

Alergija na proteine kravljeg mleka

Lek Lemod – Solu, 20 mg/mL; prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju i lek Lemod – Solu, 40 mg/mL; prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, sadrže laktozu-monohidrat dobijenu iz kravljeg mleka kao pomoćnu supstancu i, prema tome, sadrže u tragovima proteine kravljeg mleka (alergeni kravljeg mleka). Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući bronhospazam i anafilaksu, prijavljene su kod pacijenata alergičnih na proteine kravljeg mleka koji su primali terapiju za akutna alergijska stanja.

Kod pacijenata sa poznatom ili suspektom alergijom na kravlje mleko se ne sme primenjivati lek Lemod – Solu, jačine 20 mg/mL i lek Lemod – Solu, jačine 40 mg/mL (videti odeljak 4.3).

Alergijske reakcije na proteine kravljeg mleka treba razmotriti kod pacijenata koji primaju lek Lemod – Solu, jačine 20 mg/mL i lek Lemod – Solu, jačine 40 mg/mL u terapiji akutnih alergijskih stanja, a kod kojih se simptomi pogoršavaju ili se javljaju novi alergijski simptomi (videti odeljak 4.3). Primenu leka Lemod – Solu, jačine 20 mg/mL ili Lemod – Solu, jačine 40 mg/mL treba odmah obustaviti i adekvatno zbrinuti pacijentovo stanje.

Dejstva na endokrini sistem

Kod pacijenata na kortikosteroidnoj terapiji koji su izloženi neuobičajenom stresu, indikovana je primena brzodelujućih kortikosteroida pre, tokom i posle ove situacije.

Farmakološke doze kortikosteroida primenjenih tokom produženog perioda mogu imati kao posledicu supresiju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (sekundarna adrenokortikalna insuficijencija). Stepem i dužina trajanja nastale adrenokortikalne insuficijencije su promenljivi kod pacijenata i zavise od doze, učestalosti doziranja, vremena primene i trajanja glukokortikoidne terapije. Ovo dejstvo se može svesti na minimum primenom terapije svakog drugog dana.

Dodatno, nagla obustava terapije glukokortikoidima može dovesti do akutne adrenalne insuficijencije koja može imati fatalni ishod.

Kod pacijenata koji su dobili doze sistemskih kortikosteroida veće od fizioloških (oko 6 mg metilprednizolona) tokom više od 3 nedelje, ne treba naglo obustaviti primenu leka.

Lekom indukovana sekundarna adrenokortikalna insuficijencija može, prema tome, da bude smanjena na minimum, postepenim smanjenjem doze. Kako će smanjenje doze biti sprovedeno zavisi u velikoj meri od verovatnoće relapsa oboljenja uz smanjenje doze sistemskih kortikosteroida. Klinička procena oboljenja može biti potrebna tokom obustave primene leka. Ukoliko je malo verovatno da dođe do relapsa oboljenja po obustavi primene sistemskih kortikosteroida, ali nije izvesno da će doći do supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, doza sistemskih kortikosteroida može biti brzo smanjena do vrednosti fizioloških doza. Kada se dostigne dnevna doza od 6 mg metilprednizolona, smanjenje doze treba da bude sporije kako bi se omogućio oporavak osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda.

Nagla obustava terapije sistemskim kortikosteroidima, koja je trajala do 3 nedelje je odgovarajuća ukoliko je procenjeno da je mala verovatnoća da dođe do relapsa oboljenja. Malo je verovatno da nagla obustava primene leka u dozama koje iznose i do 32 mg metilprednizolona dnevno tokom 3 nedelje, dovede do klinički relevantne supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda kod većine pacijenata. U sledećim grupama pacijenata treba razmotriti postepenu obustavu sistemske kortikosteroidne terapije čak i posle terapijskih perioda koji traju 3 nedelje ili kraće:

- Pacijenti koji su bili na ponovljenim terapijama sistemskim kortikosteroidima, posebno ukoliko su trajale duže od 3 nedelje.
- Kada je propisana kratkotrajna terapija u toku jedne godine od prestanka dugotrajne terapije (trajanje u mesecima ili godinama).
- Pacijenti kod kojih postoje razlozi za adrenokortikalnu insuficijenciju, a da to nije egzogena kortikosteroidna terapija.
- Pacijenti koji dobijaju doze sistemskih kortikosteroida veće od 32 mg metilprednizolona na dan.
- Pacijenti koji ponovljeno uzimaju večernje doze.

Ovaj tip relativne insuficijencije može perzistirati tokom nekoliko meseci po prestanku terapije; prema tome, tokom bilo koje stresne situacije koja se dogodi u tom periodu, treba ponovno uvesti hormonsku terapiju.

Sindrom obustave steroida, koji izgleda nije povezan sa adrenokortikalnom insuficijencijom, može se takođe javiti posle naglog prekida terapije glukokortikoidima. Ovaj sindrom obuhvata simptome kao što su: anoreksija, mučnina, povraćanje, letargija, glavobolja, povišena telesna temperatura, bolovi u zglobovima, deskvamacija, mijalgija, gubitak telesne mase i/ili hipotenzija. Smatra se da su ova dejstva više posledica naglih promena u koncentraciji glukokortikoida nego malih koncentracija kortikosteroida.

Zbog toga što glukokortikoidi mogu da dovedu do pojave ili pogoršanja Kušingovog sindroma, njih treba izbegavati kod pacijenata sa ovom dijagnozom.

Postoji pojačano dejstvo kortikosteroida kod pacijenata sa hipotireoidizmom. Često praćenje pacijenata sa hipotireoidizmom je neophodno.

Metabolizam i ishrana

Često praćenje pacijenata je neophodno kod pacijenata sa dijabetes melitusom (ili dijabetesom u porodičnoj anamnezi). Kortikosteroidi, uključujući metilprednizolon, mogu povećati vrednost glukoze u krvi, pogoršati već postojeći dijabetes i dovesti do predispozicije za nastanak dijabetes melitusa kod osoba na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima.

Psihijatrijska dejstva

Treba upozoriti pacijente i/ili njihove negovatelje da primena sistemskih steroida može dovesti do potencijalno teških psihijatrijskih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.8). Simptomi se obično javljaju prvih nekoliko dana ili nedelja od početka terapije. Rizik se povećava primenom većih doza/sistemska izloženost (videti takođe odeljak 4.5), iako se na osnovu vrednosti doze ne može predvideti početak, tip, težina ili trajanje neželjenih reakcija. Većina neželjenih reakcija se povlači nakon smanjenja doze ili prekidom primene leka, iako može biti potrebna specifična terapija. Treba ohrabriti pacijente/njihove negovatelje da se obrate lekaru ukoliko se pojave psihološki simptomi, naročito kod sumnje na depresivno raspoloženje ili suicidalne ideacije. Pacijente/njihove negovatelje, treba upozoriti na moguće psihijatrijske poremećaje koji se mogu javiti za vreme ili odmah nakon smanjenja doze/prekida primene sistemskih steroida, iako su takve reakcije zabeležene retko.

Poseban oprez je neophodan kada se razmatra primena sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa već postojećim ili teškim afektivnim poremećajima u anamnezi, bilo kod njih ili njihovih najbližih rođaka. Ovdje spadaju depresivna ili manično-depresivna oboljenja i prethodne steroidne psihoze.

Često praćenje pacijenta je neophodno kod pacijenata sa već postojećim ili teškim afektivnim poremećajima u anamnezi (posebno prethodnom steroidnom psihozom).

Dejstva na nervni sistem

Kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa epileptičnim poremećajima. Često praćenje ovih pacijenata je neophodno.

Kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa mijastenijom gravis (videti takođe podnaslov *Dejstva na mišićno-koštani sistem*). Često praćenje pacijenta je neophodno kod pacijenata sa mijastenijom gravis.

Teški medicinski događaji su prijavljeni povezani sa intratekalnim/epiduralnim načinom primene (videti odeljak 4.8).

Prijavljeni su slučajevi epiduralne lipomatoze kod pacijenata koji uzimaju kortikosteroide, uglavnom pri dugotrajnoj primeni velikih doza.

Dejstva na oči

Poremećaji vida se mogu javiti pri sistemske i lokalnoj primeni kortikosteroida. Ukoliko su kod pacijenta prisutni simptomi kao što su zamagljen vid ili drugi poremećaji vida, treba razmotriti pregled kod oftalmologa radi procene mogućih uzroka koji uključuju kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je centralna serozna horioretinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), koja je prijavljena posle sistemske i lokalne primene kortikosteroida. Centralna serozna horioretinopatija može izazvati ablaciju retine.

Neophodno je često praćenje pacijenata sa glaukomom (ili sa glaukomom u porodičnoj anamnezi) i kod pacijenata sa okularnom infekcijom herpes simpleks virusom, zbog opasnosti od kornealne perforacije.

Produžena primena kortikosteroida može dovesti do pojave posteriorne subkapsularne katarakte i nuklearne katarakte (posebno kod dece), egzoftalmusa ili povećanog intraokularnog pritiska, što može dovesti do

glaukoma sa mogućim oštećenjem optičkih nerava. Nastanak sekundarnih gljivičnih i virusnih infekcija oka može biti pojačan kod pacijenata koji primaju glukokortikoide.

Dejstva na srce

Neželjena dejstva glukokortikoida na kardiovaskularni sistem, kao što su dislipidemija i hipertenzija, mogu uticati na pacijente sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika da se kod njih jave dodatna kardiovaskularna dejstva, ukoliko su primenjene velike doze i produženo trajanje terapije. U skladu s tim, kortikosteroide treba primenjivati promišljeno kod ovih pacijenata i obratiti pažnju na promenljivost rizika i dodatno kardiološko praćenje, ukoliko je potrebno. Primena malih doza i primena leka svakog drugog dana može smanjiti incidencu komplikacija tokom terapije kortikosteroidima.

Postoje izveštaji o srčanim aritmijama i/ili cirkulatornom kolapsu i/ili akutnom srčanom zastoju povezanim sa brзом intravenskom primenom velikih doza metilprednizolona (većih od 500 mg i primenjenih tokom perioda manjeg od 10 minuta). Bradikardija je prijavljena tokom ili posle primene velikih doza metilprednizolon-natrijum-sukcinata i moguće je da nije povezana sa brzinom i trajanjem infuzije. Sistemske kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom i samo ukoliko su zaista neophodni, u slučajevima kongestivne srčane insuficijencije.

Potreban je oprez kod pacijenata koji primaju kardioaktivne lekove, kao što je digoksin zbog steroidima indukovanih poremećaja elektrolita/gubitka kalijuma (videti odeljak 4.8).

Često praćenje pacijenta je neophodno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili skorašnjim infarktom miokarda (prijavljena je ruptura miokarda).

Vaskularna dejstva

Steroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa hipertenzijom. Često praćenje pacijenta je neophodno.

Pojava tromboza, uključujući venski tromboembolizam, prijavljena je tokom primene kortikosteroida. Zbog toga, kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji već imaju ili mogu imati predispoziciju za tromboembolijske poremećaje.

Gastrointestinalna dejstva

Velike doze kortikosteroida mogu izazvati akutni pankreatitis.

Ne postoji opšta saglasnost o tome da li su kortikosteroidi *per se* odgovorni za nastanak peptičkih ulkusa tokom terapije; međutim, terapija glukokortikoidima može maskirati simptome peptičkog ulkusa tako da perforacija ili hemoragija mogu nastati bez značajnijeg bola. Glukokortikoidna terapija može maskirati peritonitis ili druge znake ili simptome povezane sa gastrointestinalnim poremećajima kao što su perforacija, opstrukcija ili pankreatitis.

U kombinaciji sa NSAID, rizik od razvoja gastrointestinalnih ulkusa je povećan.

Poseban oprez je potreban pri razmatranju primene sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa sledećim stanjima i zbog toga je neophodno često praćenje pacijenta: ulcerozni kolitis, perforacija, apsces ili druge piogene infekcije, divertikulitis, sveže intestinalne anastomoze, peptičke ulceracije.

Hepatobilijarna dejstva

Lekom indukovano oštećenje jetre, uključujući akutni hepatitis ili povećanje vrednosti enzima jetre, može biti posledica ciklične, pulsne i.v. terapije metilprednizolonom (uobičajeno inicijalnom dozom ≥ 1 g/dan). Retki slučajevi hepatotoksičnosti su prijavljeni. Vreme do početka može biti nekoliko nedelja ili duže. U većini slučajeva je došlo do povlačenja neželjenih događaja po prestanku terapije. Prema tome, neophodno je odgovarajuće praćenje.

Dejstva na mišićno-koštani sistem

Poseban oprez je potreban pri razmatranju primene sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa mijastenijom gravis ili osteoporozom (žene u post-menopauzi su pod posebnim rizikom) i zbog toga je često praćenje pacijenta neophodno.

Osteoporozu je često ali retko prepoznato neželjeno dejstvo povezano sa dugotrajnom primenom velikih doza glukokortikoida.

Poremećaji funkcije bubrega i urinarnog sistema

Oprez je potreban kod pacijenata sa sistemskom sklerozom zbog povećane incidence sklerodermne bubrežne krize (engl. *scleroderma renal crisis*) pri primeni kortikosteroida, uključujući metilprednizolon. U skladu s tim, treba redovno proveravati krvni pritisak i bubrežnu funkciju (koncentraciju kreatinina u serumu). Kada je ova pojava suspektna, krvni pritisak treba redovno kontrolisati.

Poseban oprez je potreban pri razmatranju primene sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom i često praćenje pacijenta je neophodno.

Ispitivanja

Prosečne i velike doze hidrokortizona ili kortizona mogu izazvati povišenje krvnog pritiska, retencije soli i vode i povećano izlučivanje kalijuma. Ova dejstva su manje verovatna kod sintetskih derivata, izuzev pri primeni u velikim dozama. Režim ishrane sa ograničenim unosom soli i suplementacija kalijuma mogu biti neophodni. Svi kortikosteroidi povećavaju izlučivanje kalcijuma.

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

Sistemski kortikosteroidi nisu indikovani za, i prema tome ne treba ih primenjivati u terapiji traumatskih povreda mozga; multicentrična studija je pokazala povećan mortalitet posle 2 nedelje i 6 meseci posle povrede kod pacijenata koji su primali metilprednizolon-natrijum-sukcinat u odnosu na placebo. Uzročno-posledična veza sa primenom metilprednizolon-natrijum-sukcinata nije ustanovljena.

Ostalo

Obzirom da su komplikacije terapije glukokortikoidima zavisne od veličine doze i dužine trajanja terapije, odluka zasnovana na korist/rizik odnosu mora biti doneta u svakom pojedinačnom slučaju, u pogledu veličine doze, dužine trajanja terapije i učestalosti primene leka (dnevna ili intermitentna terapija).

Najmanju moguću dozu kortikosteroida treba primenjivati u cilju kontrole stanja koje se leči i kada je smanjenje doze moguće, ono treba da bude postepeno.

Može se očekivati da istovremena terapija sa CYP3A inhibitorima, uključujući lekove koji sadrže kobicistat, može povećati rizik od pojave sistemskih neželjenih dejstava. Ovu kombinaciju treba izbegavati osim ukoliko korist od primene leka ne prevazilazi povećan rizik od pojave sistemskih kortikosteroidnih neželjenih dejstava, u kom slučaju pacijente treba pratiti za eventualni nastanak istih (videti odeljak 4.5).

Acetilsalicilnu kiselinu i NSAIL treba primenjivati pažljivo pri istovremenoj primeni sa kortikosteroidima.

Feohromocitom kriza, koja može biti fatalna, prijavljena je nakon primene sistemskih kortikosteroida. Kod pacijenata sa suspektnim ili potvrđenim feohromocitomom, kortikosteroide treba primenjivati posle odgovarajuće procene odnosa korist/rizik.

Pedijatrijska populacija

Rast i razvoj odojčadi i dece koja su na produženoj kortikosteroidnoj terapiji treba pažljivo pratiti. Rast može biti suprimiran kod dece koja su na dugotrajnoj, svakodnevnoj terapiji sa podeljenim dozama glukokortikoida i primena ovog terapijskog režima treba da bude ograničena na najhitnije indikacije. Ovo neželjeno dejstvo se može minimizirati ili izbeći primenom terapije glukokortikoidima svakog drugog dana.

Odojčad i deca na produženoj kortikosteroidnoj terapiji su pod posebnim rizikom od nastanka povišenog intrakranijalnog pritiska.

Velike doze kortikosteroida mogu dovesti do nastanka pankreatitisa kod dece.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Lemod – Solu, u jačinama 20 mg/mL i 40 mg/mL, sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži benzilalkohol. Zabranjeno je davanje prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadi. Može izazvati toksične reakcije ili anafilaktičke reakcije kod dece do 3 godina starosti.

Lek Lemod – Solu, u jačinama 20 mg/mL, 40 mg/mL i 125 mg/2 mL, sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma. Međutim, zbog preporučenog režima doziranja ovog leka, savetuje se oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma. Lek Lemod – Solu, u jačini 500 mg/7,8 mL sadrži 2,42 mmol (55,64 mg) natrijuma po dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metilprednizolon je supstrat enzima citohroma P450 (CYP) i uglavnom se metaboliše preko CYP3A4 enzima. CYP3A4 je dominantan izoenzim najveće grupe CYP enzima u jetri odraslih osoba. On katalizuje 6β-hidroksilaciju steroida, esencijalnu fazu I metabolizma i kod endogenih i kod sintetskih kortikosteroida. Mnoga druga jedinjenja su takođe supstrati CYP3A4, od kojih je za neke (kao i za neke druge lekove) pokazano da menjaju metabolizam glukokortikoida indukcijom (ushodna regulacija) ili inhibicijom CYP3A4 enzima.

CYP3A4 inhibitori - Lekovi koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 uopšteno smanjuju hepatski klirens i povećavaju koncentraciju lekova u plazmi koji su supstrati CYP3A4, kao što je metilprednizolon. U prisustvu CYP3A4 inhibitora, može biti potrebna titracija doze metilprednizolona kako bi se izbegla steroidna toksičnost.

CYP3A4 induktori - Lekovi koji indukuju aktivnost CYP3A4 uopšteno povećavaju hepatski klirens, što dovodi do smanjenja koncentracije lekova u plazmi koji su supstrati CYP3A4. Istovremena primena može zahtevati povećanje doze metilprednizolona kako bi se postiglo željeno terapijsko dejstvo.

CYP3A4 supstrati - U prisustvu nekog drugog CYP3A4 supstrata može uticati na hepatski klirens metilprednizolona, sa neophodnim prilagođavanjem doze. Moguće je da se neželjeni događaji povezani sa primenom bilo kog leka u monoterapiji, sa većom verovatnoćom mogu kod istovremene primene.

Dejstva koja nisu posredovana izoenzimom CYP3A4 - Druge interakcije i dejstva koji se javljaju tokom primene metilprednizolona su opisani u Tabeli 1.

Tabela 1. sadrži spisak i opis najčešćih i/ili klinički važnih interakcija ili dejstava metilprednizolona.

Tabela 1. Važne interakcije (sa lekom ili supstancom)/dejstva metilprednizolona

Grupa lekova ili tip – lek ili supstanca	Interakcija	Dejstvo
Makrolidni antibiotik: troleandomicin Antibiotik: izoniazid Sok od grejpfruta	CYP3A4 inhibitor	CYP3A4 inhibitor Može doći do povećanja koncentracije metilprednizolona u plazmi. Može biti potrebna titracija doze metilprednizolona kako bi se izbegla steroidna toksičnost. Dodatno, postoji potencijalno dejstvo metilprednizolona na povećanje brzine acetilacije i klirensa izoniazida.
Antibiotik, antituberkulotik: rifampin Antikonvulzivi: fenobarbital, fenitoin	CYP3A4 induktor	CYP3A4 induktor Može doći do smanjenja koncentracije metilprednizolona u plazmi. Istovremena primena može zahtevati povećanje doze metilprednizolona kako bi se postigao željeni rezultat.
Antiemetici: aprepitant, fosaprepitant Antifungalni lekovi: itrakonazol, ketokonazol	CYP3A4 inhibitori (i supstrati)	CYP3A4 inhibitori (i supstrati) Hepatski klirens metilprednizolona može biti inhibiran ili indukovano, što dovodi do povećanja ili smanjenja koncentracije metilprednizolona u plazmi. Može biti neophodno prilagođavanje doze.

<p>Antivirusni lekovi: inhibitori HIV proteaze</p> <p>Farmakokinetički pojačivač: kobicistat</p> <p>Blokator kalcijumskih kanala: diltiazem</p> <p>Oralni kontraceptivi: etinilestradiol/noretisteron</p> <p>Imunosupresiv: ciklosporin</p> <p>Makrolidni antibiotik: klaritromicin, eritromicin</p>		<p>Moguće je da se neželjeni događaji povezani sa primenom bilo kog leka u monoterapiji, sa većom verovatnoćom mogu javiti kod istovremene primene sa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Inhibitorima proteaze, kao što su indinavir i ritonavir, mogu povećati koncentracije kortikosteroida u plazmi. 2) Kortikosteroidi mogu indukovati metabolizam inhibitora HIV proteaze što dovodi do smanjenja njihove koncentracije u plazmi. <p>Ciklosporin</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Međusobna inhibicija metabolizma se javlja pri istovremenoj primeni ciklosporina i metilprednizolona, što može povećati koncentracije jednog ili oba leka u plazmi. Prema tome, moguće je da se neželjeni događaji povezani sa primenom bilo kog leka u monoterapiji, sa većom verovatnoćom mogu javiti kod istovremene primene. 2) Prijavljene su konvulzije pri istovremenoj primeni metilprednizolona i ciklosporina.
<p>Antikonvulzivi: karbamazepin</p>	<p>CYP3A4 induktor (i supstrati)</p>	<p>CYP3A4 induktor (i supstrati) Hepatički klirens metilprednizolona može biti inhibiran ili indukovan, što dovodi do povećanja ili smanjenja koncentracije metilprednizolona u plazmi. Može biti potrebno prilagođavanje doze. Moguće je da se neželjeni događaji povezani sa primenom bilo kog leka u monoterapiji, sa većom verovatnoćom mogu javiti tokom primene.</p>
<p>Imunosupresivi: ciklofosfamid, takrolimus</p>	<p>CYP3A4 supstrati</p>	<p>CYP3A4 supstrati Hepatički klirens metilprednizolona može biti inhibiran ili indukovan, što dovodi do povećanja ili smanjenja koncentracije metilprednizolona u plazmi. Može biti potrebno prilagođavanje doze. Moguće je da se neželjeni događaji povezani sa primenom bilo kog leka u monoterapiji, sa većom verovatnoćom mogu javiti tokom primene.</p>
<p>Antikoagulansi (oralni)</p>	<p>Dejstva koja nisu posredovana izoenzimom CYP3A4</p>	<p>Dejstvo metilprednizolona na oralne antikoagulanse je promenljivo. Postoje izveštaji o pojačanom kao i o oslabljenom dejstvu antikoagulanasa kada se primenjuju istovremeno sa kortikosteroidima. Prema tome, parametre koagulacije treba pratiti kako bi se održalo željeno antikoagulantno dejstvo.</p>
<p>Antiholinergički lekovi: neuromuskularni blokatori</p>		<p>Kortikosteroidi mogu uticati na dejstvo antiholinergičkih lekova.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Prijavljena je akutna miopatija pri istovremenoj primeni velikih doza kortikosteroida i antiholinergika, kao što su neuromuskularni blokatori (videti odeljak 4.4, deo <i>Dejstva na mišićno-koštani sistem</i>, za dodatne informacije).

		2) Antagonizam dejstva neuromuskularnih blokatora pankuronijuma i vekuronijuma su prijavljeni kod pacijenata koji primaju kortikosteroide. Ova interakcija se može očekivati sa svim kompetitivnim neuromuskularnim blokatorima.
Antiholinesteraze		Steroidi mogu smanjiti dejstva antiholinesteraza kod mijastenije gravis.
Antidijabetici		Zbog toga što kortikosteroidi mogu povećati koncentracije glukoze u krvi, može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika.
Inhibitori aromataze: aminoglutetimid		Aminoglutetimidom indukovana adrenalna supresija može dovesti do egzacerbacije endokrinih poremećaja koji su izazvani produženom glukokortikoidnom terapijom.
NSAIL (nesteroidni antiinflamatorni lekovi): velike doze acetilsalicilne kiseline		1) Može doći do povećanja incidence gastrointestinalnog krvarenja i ulceracija kada se kortikosteroidi primenjuju istovremeno sa NSAIL. 2) Metilprednizolon može povećati klirens velikih doza acetilsalicilne kiseline, što može dovesti do smanjenja koncentracije salicilata u serumu. Prekid terapije metilprednizolonom može dovesti do povećanih koncentracija salicilata u serumu, što vodi povećanju rizika od toksičnosti salicilata.
Lekovi koji dovode do deplecije kalijuma		Kada se kortikosteroidi primenjuju istovremeno sa lekovima koji dovode do deplecije kalijuma (npr. diuretici), pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti nastanka hipokalemije. Kortikosteroidi antagonizuju diuretsko dejstvo diuretika. Takođe postoji povećan rizik od hipokalemije pri istovremenoj primeni kortikosteroida sa amfotericinom B, ksantinima ili beta-2 agonistima.

Kortikosteroidi antagonizuju hipotenzivno dejstvo svih antihipertenzivnih lekova. Postoji povećan rizik od hipokalemije kada se kortikosteroidi primenjuju sa kardiotoničnim glikozidima.

Dejstva kortikosteroida mogu biti smanjena tokom 3-4 dana nakon primene mifepristona.

Inkompatibilnost

U cilju izbegavanja problema kompatibilnosti i stabilnosti, preporučuje se da se metilprednizolon-natrijum-sukcinat primenjuje odvojeno od drugih jedinjenja koja se primenjuju intravenskim putem. Lekovi koji su fizički inkompatibilni u rastvoru sa metilprednizolon–natrijum-sukcinatom su: alopurinol-natrijum, doksapram-hidrohlid, tigecklin, diltiazem-hidrohlid, kalcijum-glukonat, vekuronijum-bromid, rokuronijum-bromid, cisatrakurijum-besilat, glikopiroilat i propofol (videti odeljak 6.2 za dodatne informacije).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Pokazano je u studijama na životinjama da kortikosteroidi smanjuju plodnost (videti odeljak 5.3). Kod žena, terapija kortikosteroidima može dovesti do poremećaja menstrualnog ciklusa.

Trudnoća

Sposobnost kortikosteroida da prolazi placentu varira između različitih lekova iz ove grupe, međutim, metilprednizolon prolazi kroz placentu.

Primena kortikosteroida kod gravidnih ženki životinja može izazvati abnormalnosti fetalnog razvoja uključujući rasep nepca, usporenje intrauterinog rasta i uticati na rast i razvoj mozga. Nema dokaza da kortikosteroidi dovode do povećane incidence kongenitalnih abnormalnosti, kao što je rasep nepca u humanoj populaciji, međutim, kada se primenjuju tokom dugog perioda ili ponovljeno tokom trudnoće, kortikosteroidi mogu povećati rizik od usporenja intrauterinog rasta.

Hipoadrenalizam, teoretski, može nastati, kod novorođenčeta koje je prenatalno bilo izloženo dejstvu kortikosteroida ali obično dolazi do spontanog povlačenja po rođenju i retko je klinički značajno.

Novorođenčad majki koje su dobijale značajne doze kortikosteroida tokom trudnoće moraju biti pažljivo praćena i evaluirana u pogledu znakova adrenalne insuficijencije. Kao i sve lekove, i kortikosteroide treba propisivati samo ukoliko korist za majku i dete prevazilazi rizik od primene. Kada su kortikosteroidi neophodni, pacijentkinje sa normalnom trudnoćom treba lečiti kao da nisu trudne.

Obzirom da nisu sprovedene adekvatne studije uticaja metilprednizolon-natrijum-sukcinata na reproduktivnost u humanoj populaciji, ovaj lek treba primenjivati tokom trudnoće samo posle pažljive procene odnosa koristi i rizika za majku i fetus.

U humanoj populaciji, rizik od nastanka male telesne mase novorođenčeta, izgleda da je dozno zavisani i može biti minimiziran primenom manjih doza kortikosteroida.

Primećena je pojava katarakti kod odojčadi čije su majke tokom trudnoće dobijale kortikosteroide u dužem vremenskom intervalu.

Dojenje

Kortikosteroidi se izlučuju u malim količinama u majčino mleko, međutim, malo je verovatno da primenjene doze metilprednizolona do 40 mg na dan mogu izazvati sistemska dejstva kod odojčadi. Metilprednizolon treba primenjivati tokom dojenja samo posle pažljive procene odnosa koristi i rizika za majku i odojče.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Dejstvo kortikosteroida na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama nije sistematski procenjivano. Pojava neželjenih dejstava, kao što su ošamućenost, vertigo, poremećaji vida i osećaj umora su mogući tokom terapije kortikosteroidima. Ukoliko se ovi simptomi jave kod pacijenata, oni ne treba da upravljaju vozilima i rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene zavisno od načina primene leka:

Intratekalno/epiduralno: arahnoiditis, funkcionalni gastrointestinalni poremećaji/disfunkcija mokraćne bešike, glavobolja, meningitis, parapareza/paraplegija, epileptični napadi i senzorni poremećaji.

Pod normalnim okolnostima, terapija lekom Lemod – Solu treba da bude kratkotrajna. Međutim, treba voditi računa o mogućim neželjenim dejstvima koja prate kortikosteroidnu terapiju, naročito pri primeni velikih doza (videti odeljak 4.4).

Ovo uključuje sledeća neželjena dejstva:

MedDRA Klase sistema organa	Učestalost*	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Nepoznato	Infekcije (uključujući povećanu sklonost ka infekcijama, njihovu težinu sa supresijom kliničkih simptoma i znakova); oportunističke infekcije, aktiviranje latentne tuberkuloze (videti odeljak 4.4); peritonitis [#]

Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	Kapoši sarkom je prijavljen kod pacijenata koji su na kortikosteroidnoj terapiji. Prekid terapije može dovesti do kliničke remisije.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato	Leukocitoza.
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato	Preosetljivost na lek (anafilaktička reakcija; anafilaktoidna reakcija).
Endokrini poremećaji	Nepoznato	Kušingoidni sindrom; hipopituitarizam (uključujući supresiju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg); steroidni sindrom obustave leka (uključujući povišenu telesnu temperaturu, mialgiju, artralgiu, rinitis, konjunktivitis, bolne čvoriće na koži koji svrbe i gubitak telesne mase).
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznato	Metabolička acidoza, retencija natrijuma, retencija tečnosti, poremećaj tolerancije glukoze, hipokalemična alkalozna, dislipidemija, povećana potreba za insulinom (ili oralnim antidijabeticima), lipomatoza, povećan apetit (što može dovesti do povećanja telesne mase), epiduralna lipomatoza.
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato	Širok raspon psihijatrijskih reakcija uključujući afektivne poremećaje (kao što su iritabilno, euforično, depresivno i labilno raspoloženje, zavisnost od lekova i suicidalne misli), psihotične reakcije (uključujući maniju, deluzije, halucinacije i shizofreniju), poremećaji ponašanja, iritabilnost, anksioznost, poremećaji sna i kognitivna disfunkcija uključujući konfuziju i amneziju koje su prijavljene tokom primene svih lekova iz grupe kortikosteroida. Ove reakcije se mogu javiti i kod odraslih i kod dece. Kod odraslih, učestalost teških reakcije je procenjena na 5%-6%. Psihološka dejstva su prijavljena nakon obustave primene kortikosteroida; učestalost je nepoznata.
Poremećaji nervnog sistema	Nepoznato	Povećan intrakranijalni pritisak sa papiloedemom (benigna intrakranijalna hipertenzija), epileptični napadi, amnezija, kognitivni poremećaj, vrtoglavica, glavobolja.
Poremećaji oka	Retko	Zamućen vid (videti takođe odeljak 4.4)
	Nepoznato	Posteriorna subkapsularna katarakta, egzoftalmus, glaukom, papiloedem sa mogućim oštećenjem optičkog nerva, istanjenost rožnjače ili beonjače, egzacerbacija virusnog ili gljivičnog oboljenja oka, hiororetinopatija.
Poremećaji uha i labirinta	Nepoznato	Vertigo.
Kardiološki poremećaji	Nepoznato	Kongestivna srčana insuficijencija kod pacijenata koji imaju sklonost, aritmije.
Vaskularni poremećaji	Nepoznato	Hipertenzija, hipotenzija, trombotički događaji.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznato	Štucanje, plućna embolija.
Gastrointestinalni poremećaji	Nepoznato	Peptički ulkus (sa mogućom perforacijom i hemoragijom), gastrična hemoragija, intestinalna perforacija, pankreatitis, ulcerozni ezofagitis, ezofagitis, ezofagealna kandidijaza, abdominalni bol, abdominalna distenzija, dijareja, dispepsija, mučnina, povraćanje, neprijatan ukus u ustima, posebno pri brzom primeni leka.

Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato	Hepatitis†, povećanje vrednosti enzima jetre (npr. alanin aminotransferaza – ALT, aspartat aminotransferaza – AST).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Ekhimoze, atrofija kože (istanjena, osetljiva koža), akne, angioedem, petehije, strije po koži, telangiektazije, hipo- ili hiperpigmentacija kože, hirzutizam, osip, eritem, svrab, urtikarija, hiperhidroza.
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Nepoznato	Usporen rast, osteoporoza, mišićna slabost, osteonekroza, patološke frakture, atrofija mišića, miopatija, neuropatska artropatija, artralgiya, mijalgija.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Nepoznato	Poremećaj menstrualnog ciklusa, amenoreja
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Nepoznato	Usporeno zarastanje rana, periferni edem, reakcija na mestu primene injekcije, osećaj umora, slabost, simptomi obustave leka – suviše brzo smanjenje doze kortikosteroida posle produžene terapije može dovesti do akutne adrenalne insuficijencije, hipotenzije i fatalnog ishoda. Međutim, ovo se odnosi na kortikosteroidni lek koji se u skladu sa indikacijom primenjuje kao kontinuirana terapija (videti odeljak 4.4).
Ispitivanja	Nepoznato	Povećanje intraokularnog pritiska, smanjena tolerancija na ugljene hidrate, smanjenje koncentracije kalijuma u krvi (gubitak kalijuma), povećanje koncentracije kalcijuma u urinu, povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećanje koncentracije uree u krvi, supresija reakcija na kožne probe.
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Nepoznato	Ruptura tetiva (posebno Ahilove tetive), kompresivna fraktura kičme (pršljenova).

*Učestalost neželjenih dejstava može biti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Peritonitis može biti primarni znak ili simptom gastrointestinalnih poremećaja kao što su perforacija, opstrukcija ili pankreatitis (videti odeljak 4.4).

† Hepatitis je prijavljen tokom IV primene (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoji klinički sindrom akutnog predoziranja kortikosteroidima. Izveštaji o akutnoj toksičnosti i/ili fatalnom ishodu u slučaju predoziranja su retki. U slučaju predoziranja, nema poznatog antidota.

Terapija je suportivna i simptomatska. Metilprednizolon se uklanja iz organizma dijalizom. U slučaju hroničnog predoziranja mogućnost adrenalne supresije treba smanjiti postepenim smanjenjem doze tokom vremena. U tom slučaju, može biti potrebna podrška pacijentu tokom bilo koje sledeće epizode stresa.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi za sistemsku primenu, glukokortikoidi

ATC šifra: H02AB04

Metilprednizolon je kortikosteroid sa izraženim antiinflamatornim dejstvom, bar 5 puta jačim od hidrokortizona. Poboljšano razdvajanje dejstava gluko- i mineralokortikosteroida se ogleda smanjenjem incidence retencije natrijuma i vode.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika metilprednizolona je linearna, nezavisno od načina primene.

Distribucija

Metilprednizolon se široko distribuira u tkiva, prolazi krvno-moždanu barijeru i izlučuje se u mleko. Njegov prividni volumen distribucije je oko 1,4 L/kg. Vezivanje metilprednizolona za proteine plazme u humanoj populaciji je oko 77%.

Biotransformacija

Metilprednizolon se u velikoj meri vezuje za proteine plazme, uglavnom za globulin, a manje za albumin. Samo nevezan kortikosteroid ima farmakološka dejstva, ili se metaboliše. Metaboliše se pretežno u jetri i u manjem obimu u bubrezima. Kod ljudi, metilprednizolon se metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita; glavni su 20 α -hidroksimetilprednizolon i 20 β -hidroksimetilprednizolon.

Metabolizam u jetri se primarno odvija preko CYP3A4 (za spisak lekova sa kojima dolazi do interakcije preko CYP3A4 posredovanog metabolizma, videti odeljak 4.5).

Metilprednizolon, kao i mnogi CYP3A4 supstrati, može takođe biti supstrat za ATP-vezujući (ABC) transportni protein p-glikoprotein, i time uticati na tkivnu distribuciju i interakcije sa drugim lekovima.

Eliminacija

Metaboliti se eliminišu putem urina.

Prosečno poluvreme eliminacije ukupnog metilprednizolona je u rasponu od 1,8 do 5,2 sata. Ukupni klirens je oko 5 do 6 mL/min/kg. Prosečno poluvreme eliminacije iznosi od 2,4 do 3,5 sati kod normalnih zdravih osoba i izgleda da je nezavisno od načina primene leka.

Ukupan telesni klirens posle intravenske ili intramuskularne injekcije metilprednizolona zdravim odraslim ispitanicima je oko 15-16 L/sat. Najveće koncentracije metilprednizolona u plazmi iznose od 33,67 mikrograma/100 mL i dostignute su posle 2 sata nakon primene intramuskularne injekcije u pojedinačnoj dozi od 40 mg kod 22 odrasla muška ispitanika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeli na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza su bili oni koji bi se očekivali tokom kontinuirane izloženosti egzogenim adrenokortikalnim steroidima.

Mutageni potencijal

Metilprednizolon nije formalno bio procenjivan u ispitivanjima genotoksičnosti. Studije u kojima su korišćeni strukturno slični analozi metilprednizolona nisu pružili dokaz o potencijalu za genetske i hromozomske mutacije u ograničenom broju studija na bakterijskim i ćelijama sisara.

Karcinogeni potencijal

Metilprednizolon nije formalno procenjivan u studijama karcinogenosti na glodarima. Promenljivi rezultati su dobijeni sa drugim kortikosteroidima kod kojih je ispitivana karcinogenost na miševima i pacovima. Međutim, objavljeni podaci ukazuju da nekoliko srodnih glukokortikoida uključujući budesonid, prednizolon i triamcinolon-acetonid mogu da povećaju incidencu hepatocelularnih adenoma i karcinoma posle oralne primene kod mužjaka pacova preko pijaće vode. Ova tumorogena dejstva su se pojavila pri dozama koje su bile manje od tipičnih kliničkih doza izračunatih na osnovu mg/m². Klinički značaj ovih rezultata je nepoznat.

Reproduktivna toksičnost

Metilprednizolon nije bio procenjivan u studijama plodnosti kod laboratorijskih životinja. Pokazano je da kortikosteroidi utiču na smanjenje plodnosti kod pacova. Neželjena dejstva na plodnost kod mužjaka pacova pri primeni kortikosterona su zabeležena i bila su reverzibilna. Uočeni su smanjenje telesne mase i mikroskopske promene u prostati i semenim kesicama. Broj implantata i živih fetusa je bio smanjen i ova dejstva nisu primećena posle parenja, na kraju procesa oporavka.

Povećana učestalost pojave rasepa nepca je primećena u okotu miševa koji su tokom graviditeta dobijali metilprednizolon u dozama sličnim onima koje se primenjuju oralnim putem kod ljudi.

Povećana učestalost kardiovaskularnih defekata i smanjenje telesne mase su primećeni kod okota gravidnih ženki pacova koje su dobijale metilprednizolon u dozama sličnim onima koje se primenjuju oralnim putem kod ljudi ali su bile toksične za majke. Suprotno ovome, nije zapaženo teratogeno dejstvo kod pacova pri primeni doza < 1 – 18 puta u odnosu na one koje se uobičajeno primenjuju u oralnoj terapiji kod ljudi u drugim studijama. Visoke učestalosti smrti fetusa kao i razne anomalije centralnog nervnog i koštanog sistema su prijavljeni kod okota ženki kunića koje su dobijale metilprednizolon u dozama manjim od onih koje se primenjuju u humanoj populaciji. Značaj ovih nalaza za rizik od nastanka malformacija kod odojčadi majki koje su dobijale metilprednizolon tokom trudnoće je nepoznat. Granice bezbedne primene za prijavljena teratogena dejstva su nepoznate.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lemod-Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 20 mg/mL:

Prašak:

- Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
- Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
- Laktoza, monohidrat;
- Natrijum-hidroksid.

Rastvarač:

- benzilalkohol;
- voda za injekcije.

Lemod-Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 40 mg/mL:

Prašak:

- Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
- Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
- Laktoza, monohidrat;
- Natrijum-hidroksid.

Rastvarač:

- benzilalkohol;
- voda za injekcije.

Lemod-Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju 125 mg/2 mL:

Prašak:

- Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
- Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
- Natrijum-hidroksid.

Rastvarač:

- benzilalkohol;
- voda za injekcije.

Lemod-Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju 500 mg/7,8 mL:

Prašak:

- Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
- Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
- Natrijum-hidroksid.

Rastvarač:

- benzilalkohol;
- voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 4.2.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Rok upotrebe nakon prve rekonstitucije: Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora je potvrđena 48 sati na temperaturi do 25°C, zaštićeno od svetlosti.

S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 - 8°C, osim ako se rastvaranje/razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 20 mg/mL:

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak: bočica od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I ili tip II), zatvorena gumenim zapušačem, aluminijumskom kapidom i *flip-off* plastičnim poklopcem.

za rastvarač: ampula od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I) sa 1 mL rastvarača.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 15 bočica sa praškom za rastvor za injekciju/infuziju (ukupno 15 bočica, 15 x 20 mg), 15 ampula sa rastvaračem za rastvor za injekciju/infuziju od 1 mL (ukupno 15 ampula, 15 x 1 mL) i Uputstvo za lek.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 40 mg/mL:

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak: bočica od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I ili tip II), zatvorena gumenim zaptivačem, aluminijskom kapicom i *flip-off* plastičnim poklopcem.

za rastvarač: ampula od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I) sa 1 mL rastvarača.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 15 bočica sa praškom za rastvor za injekciju/infuziju (ukupno 15 bočica, 15 x 40 mg), 15 ampula sa rastvaračem za rastvor za injekciju/infuziju od 1 mL (ukupno 15 ampula, 15 x 1 mL) i Uputstvo za lek.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 125 mg/2 mL:

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak: bočica od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I ili tip II), zatvorena gumenim zaptivačem, aluminijskom kapicom i *flip-off* plastičnim poklopcem.

za rastvarač: ampula od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I) sa 2 mL rastvarača.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu sa praškom za rastvor za injekciju/infuziju (ukupno 1 bočica, 1 x 125 mg), 1 ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju/infuziju od 2 mL (ukupno 1 ampula, 1 x 2 mL) i Uputstvo za lek.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 500 mg/7,8 mL:

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak: bočica od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I ili tip II), zatvorena gumenim zaptivačem, aluminijskom kapicom i *flip-off* plastičnim poklopcem.

za rastvarač: ampula od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I) sa 7,8 mL rastvarača.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu sa praškom za rastvor za injekciju/infuziju (ukupno 1 bočica, 1 x 500 mg), 1 ampulu sa rastvaračem za rastvor za injekciju/infuziju od 7,8 mL (ukupno 1 ampula, 1 x 7,8 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC,
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 20 mg/mL: 515-01-00281-18-002

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 40 mg/mL: 515-01-00282-18-002

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 125 mg/2 mL: 515-01-00283-002

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 500 mg/7,8 mL: 515-01-00285-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 20 mg/mL:

10.07.2013.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 40 mg/mL:

10.07.2013.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 125 mg/2 mL:

10.07.2013.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 500 mg/7,8 mL:

10.07.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 20 mg/mL: 31.01.2019.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 40 mg/mL: 31.01.2019.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 125 mg/2 mL: 31.01.2019.

Lemod - Solu, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju, 500 mg/7,8 mL: 31.01.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2019.