SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

LEMOD-SOLU
20 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
40 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
metilprednizolon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica praška sadrži: metilprednizolon 20 mg (u obliku metilprednizolon natrijum sukcinata).
1 bočica praška sadrži: metilprednizolon 40 mg (u obliku metilprednizolon natrijum sukcinata).

1 ampula od 1 ml rastvarača sadrži: vodu za injekcije.
Pomoćne supstance: natrijum.

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.
Prašak: bijeli do skoro bijeli, porozni kolač.
Rastvarač: bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

LEMOD-SOLU je indikovan u terapiji stanja koja zahtijevaju brzo i intenzivno dejstvo kortikosteroida kao što su:

1. Dermatološka oboljenja
   Težak oblik eritema multiforme (*Stevens-Johnsonov* sindrom)

2. Alergijska stanja
   Bronhijalna astma
   Ozbiljni sezonski i dugotrajni (višegodišnji) alergijski rinitis
   Angioneurotski edem
   Anafilaksa

3. Gastrointestinalna oboljenja
   Ulcerozni kolitis
   Crohnova bolest

4. Bolesti respiratornog trakta
   Aspiracija gastričnog sadržaja
   Fulminantna ili diseminovana tuberkuloza (uz odgovarajuću antituberkuloznu hemoterapiju)

5. Neurološki poremećaji
   Sekundarni cerebralni edem uzrokovan cerebralnim tumorom
   Akutno pogoršanje multiple skleroze u relapsno-remitentnom obliku bolesti

6. Ostalo
   Tuberkulozni meningitis (uz odgovarajuću antituberkuloznu hemoterapiju)
   Transplantacija

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

4.2. Doziranje i način primjene

LEMOD-SOLU se može primijeniti intravenski ili intramuskularno, ali podesniji način u slučajevima hitnog reagovanja je intravenska injekcija data u pogodnom vremenskom intervalu. Ukoliko se primjenjuje visoka doza lijeka LEMOD-SOLU intravenski, 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 u 5% rastvoru glukoze, izotoničnom fiziološkom rastvoru ili 5% rastvoru glukoze u izotoničnom fiziološkom rastvoru. Da bi se izbjegli problemi kompatibilnosti s ostalim lijekovima, lijek LEMOD-SOLU treba primjenjivati odvojeno, samo u navedenim rastvaračima.

Neželjeni efekti primjene lijeka LEMOD-SOLU se mogu smanjiti upotrebom najmanje efikasne doze u najkraćem periodu (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).

Parenteralne preparate, kad god je to moguće, treba vizuelno provjeriti na prisustvo čestica i promjenu boje rastvora prije primjene.

Odrasli: doziranje varira u zavisnosti od težine kliničke slike. Početna doza se kreće od 10 do 500 mg. Prilikom terapije kod reakcija odbacivanja tkiva nakon transplantacije može biti potrebna doza do 1 g dnevno. Iako doziranje i protokoli liječenja variraju u studijama primjene metilprednizolona kod terapije reakcija odbacivanja tkiva, objavljena literatura podržava primjenu doza od 500 mg do 1 g kao najčešće primjenjivanih doza u akutnoj fazi odbacivanja. Terapiju ovim dozama treba ograničiti na od 48 do 72 sata, dok se stanje pacijenta ne stabilizuje, s obzirom da duža primjena visokih doza kortikosteroida može da prouzrokuje ozbiljne neželjene efekte (vidjeti dijelove 4.8. *Neželjena dejstva* i 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).

Djeca: u terapiji stanja koja zahtijevaju visoke doze kortikosteroida, kao što su hematološka, reumatska, renalna i dermatološka stanja, preporučene doze se kreću od 30 mg/kg dnevno do maksimalno 1 g dnevno. Ovo doziranje se kao pulsna terapija svaki ili svaki drugi dan, može ponoviti do tri puta. U liječenju reakcije odbacivanja transplantata nakon transplantacije preporučuje se doziranje 10–20 mg/kg/dan do 3 dana, do maksimalno 1 g dnevno. U terapiji status astmatikusa preporučuje se doziranje od 1 do 4 mg/kg dnevno u trajanju od 1 do 3 dana.

Stariji pacijenti: LEMOD-SOLU se prvenstveno koristi kratkotrajno u akutnim stanjima. Nema podataka koji bi upućivali na potrebu izmjene doziranja kod osoba starije životne dobi. Liječenje pacijenata starije životne dobi treba planirati tako da se imaju u vidu ozbiljnije posljedice uobičajenih neželjenih efekata kortikosteroida u starijoj životnoj dobi, pa je potreban stalni klinički nadzor (vidjeti dio 4.4. *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).

Detaljne preporuke za doziranje kod odraslih su sljedeće:
Kod pojave anafilaktičkih reakcija prvo treba primijeniti adrenalin ili noradrenalin radi izazivanja trenutnog hemodinamskog efekta, a nakon toga dati intravensku injekciju lijeka LEMOD-SOLU (metilprednizolon natrijum sukcinata) uz sprovođenje drugih prihvatljivih mjera. Postoje dokazi da kortikosteroidi putem svog produženog hemodinamskog dejstva imaju ulogu u prevenciji rekurentnih napada akutne anafilaktičke reakcije.

Kod pojave reakcija preosjetljivosti LEMOD-SOLU može dovesti do olakšanja simptoma u vremenskom roku od pola sata do dva sata. Kod pacijenata sa *status asthmaticusom*, lijek LEMOD-SOLU se može intravenski davati u dozi od 20 mg i 40 mg, koja se može ponavljati onako kako to diktira odgovor pacijenta na terapiju. Kod nekih asmatičara, može biti korisno da se lijek primijeni u sporoj intravenskoj infuziji u toku nekoliko sati.

Kod reakcija odbacivanja transplantata nakon transplantacije koristile su se doze lijeka do 1 g dnevno, kako bi se suzbila kriza odbacivanja. U slučaju akutnog odbacivanja obično se koriste doze od 500 mg do 1 g. Liječenje treba nastaviti samo dok se stanje pacijenta stabilizuje, obično ne duže od 48 do 72 sata.

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

Kod cerebralnog edema kortikosteroidi se koriste da smanje ili spriječe cerebralni edem koji je posljedica tumora mozga (primarnog ili metastazirajućeg).

Kod pacijenata sa edemom koji je nastao usljed tumora, postepeno smanjivanje doze kortikosteroida je važno kako bi se izbjegao povratni porast intrakranijalnog pritiska. Ako se edem mozga pojavi pošto je doza lijeka smanjena (pri čemu je isključena mogućnost intrakranijalnog krvarenja), treba ponovo početi sa većim i češćim parenteralnim dozama. Pacijenti koji boluju od određenih malignih bolesti vjerovatno će morati mjesecima da nastave s upotrebom oralne kortikosterodine terapije, moguće čak i do kraja života. Slične ili veće doze mogu biti od pomoći u kontroli edema tokom terapije zračenjem.

U sljedećoj tabeli predloženi su rasporedi doziranja kod terapije edema koji je nastao kao posljedica tumora mozga:

Raspored A (1)	Doza (mg)	Način primjene lijeka	Interval (izraženo u satima)	Trajanje
Preoperativno:	20	i.m.	3–6	
Tokom operacije:	20 do 40	i.v.	na svaki sat	
Postoperativno:	20	i.m.	3	24 sata
	16	i.m.	3	24 sata
	12	i.m.	3	24 sata
	8	i.m.	3	24 sata
	4	i.m.	3	24 sata
	4	i.m.	6	24 sata
	4	i.m.	12	24 sata
Raspored B (2)	**Doza (mg)**	**Način primjene lijeka**	**Interval (izraženo u satima)**	**Trajanje**
Preoperativno:	40	i.m.	6	2–3
Postoperativno:	40	i.m.	6	3–5
	20	oralno	6	1
	12	oralno	6	1
	8	oralno	8	1
	4	oralno	12	1
	4	oralno		1

Treba težiti ka tome da se terapija prekine nakon ukupno 10 dana.

Reference:

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 liječenju **akutnog pogoršanja multiple skleroze** kod odraslih osoba, preporučena doza iznosi 1 g dnevno u trajanju od 3 dana. LEMOD-SOLU treba davati u obliku intravenske infuzije u trajanju od najmanje 30 minuta.

Kod ostalih indikacija početna doza će varirati od 10 mg do 500 mg u zavisnosti od kliničkog problema koji se liječi. Veće doze mogu biti potrebne tokom kratkotrajnog regulisanja ozbiljnih, akutnih stanja. Početnu dozu do 250 mg treba dati intravenski tokom perioda od najmanje 5 minuta; doze koje prelaze 250 mg trebalo bi davati intravenski tokom perioda od najmanje 30 minuta. Naknadne doze se mogu davati intravenski ili intramuskulatorno u intervalima koje će diktirati odgovor i kliničko stanje bolesnika. Terapija kortikosteroidima je dodatak konvencionalnoj terapiji, a ne zamjena za istu.

4.3. Kontraindikacije

Lijek LEMOD-SOLU je kontraindikovan:

- kod pacijenata koji imaju sistemske gljivične infekcije, osim ukoliko se ne koristi specifična antiinfektivna terapija i kod cerebralnog edema kod malarije;

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

- kod pacijenata s poznatom preosjetljivošću na metilprednizolon ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav lijeka (vidjeti dio 6.1);
- primjene intratekalnim putem.

Primjena žive, ili žive oslabljene vakcine, je kontraindikovana kod pacijenata koji dobijaju imunosupresivne doze kortikosteroida.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Imunosupresivna dejstva / povećana osjetljivost na infekcije
Kortikosteroidi mogu da povećaju osjetljivost na infekcije, mogu da maskiraju neke znake infekcije, a tokom njihove upotrebe mogu da se jave nove infekcije. Supresija inflamatornog odgovora i imune funkcije povećava osjetljivost na gljivične, virusne i bakterijske infekcije i njihovu težinu. Njihovo kliničko ispoljavanje često može da bude atipično i one mogu da dostignu uznapredovali stadijum prije nego što budu prepoznate.

Osobe koje dobijaju lijekove koji suprimiraju imunosistem su osjetljivije na infekcije nego zdrave osobe. Varičela i morbili na primjer, mogu da imaju ozbiljniji, pa čak i fatalan tok kod djece i odraslih koji nisu imuni, a dobijaju kortikosteroide.

Varičela predstavlja ozbiljan problem s obzirom da ova obično minorna bolest može da bude fatalna kod pacijenata s imunosupresijom. Pacijentima (ili roditeljima djece) bez pouzdanih podataka da su preležali varičelu, treba savjetovati da izbjegavaju blizak lični kontakt sa varičelom ili herpes zosterom, a ukoliko su izloženi treba da zatraže hitnu medicinsku pomoć. Potrebna je pasivna imunizacija varičela-zoster imunoglobulinom (VZIG) kod izloženih pacijenata koji nisu imuni, a koji dobijaju sistemske kortikosteroide ili onih koji su ih koristili tokom prethodna 3 mjeseca; imunizaciju treba sprovesti u roku do 10 dana od izlaganja varičeli. Ukoliko je dijagnoza varičele potvrđena, ova bolest nalaže specijalističku njegu i hitnu terapiju. Primjenu kortikosteroida ne treba prekidati, a može biti potrebno povećanje doze.

Treba izbjegavati izlaganje malim boginjama. Ukoliko dođe do izlaganja, odmah treba potražiti savjet ljekara. Može biti potrebna profilaksa normalnim intramuskularnim imunoglobulinom.

Isto tako, kortikosteroide treba koristiti veoma pažljivo kod pacijenata s poznatim ili suspektnim parazitskim infekcijama kao što je infestacija dječijom glistom (*Strongyloides*), što može da dovede do hiperinfekcije parazitom i njegove diseminacije sa široko rasprostranjenom migracijom larvi, često praćenom teškim enterokolitisom i potencijalno fatalnom Gram-negativnom septikemijom.

Podaci iz studije sprovedene radi dokazivanja efikasnosti metilprednizolona u terapiji septičnog šoka pokazuju da se povećani mortalitet javlja kod podgrupe pacijenata koji su uključeni u studiju s povišenim nivoom kreatinina u serumu ili kod kojih je, nakon početka terapije metilprednizolonom, došlo do razvoja sekundarne infekcije. Iz tog razloga ovaj lijek ne treba koristiti u terapiji septičnog sindroma ili septičnog šoka.

Uloga kortikosteroida u septičnom šoku je kontroverzna, s obzirom da ranije studije ukazuju i na korisna i na štetna dejstva. U novije vrijeme je ukazano da je dopunska terapija kortikosteroidima korisna kod pacijenata s ustanovljenim septičnim šokom koji ispoljavaju adrenalnu insuficijenciju. Njihova rutinska primjena se, međutim, kod septičnog šoka ne preporučuje. Podaci dobijeni u jednom sistematičnom pregledu kratkoročne upotrebe visokih doza kortikosteroida ne idu u prilog njihovoj primjeni. Međutim, meta-analize i jedan pregled ukazuju da dugotrajnija (5–11 dana) terapija niskim dozama kortikosteroida može da smanji mortalitet.

Žive vakcine ne treba davati osobama s oslabljenim imunim odgovorom. Odgovor antitijela na druge vakcine može da bude smanjen.

Upotrebu kortikosteroida kod aktivne tuberkuloze treba ograničiti na one slučajeve fulminantne ili diseminovane tuberkuloze kod kojih se kortikosteroidi koriste za liječenje ove bolesti zajedno uz odgovarajući antituberkulozni režim.

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

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

Zabilježeno je da se Kapošijev sarkom javlja kod pacijenata koji dobijaju kortikosteroidnu terapiju. Prekid primjene kortikosteroida može da dovede do kliničke remisije.

Krv i limfni sistem
Aspirin i nesteroidne antiinflamatorne lijekove zajedno sa kortikosteroidima treba oprezno koristiti.

Dejstva na imunosistem
Mogu da se jave alergijske reakcije. Nakon parenteralne primjene metilprednizolona rijetko su prijavljivane kožne reakcije i anafilaktičke / anafilaktoidne reakcije. Ljekari koji koriste ovaj lijek treba da budu spremni na takvu mogućnost. Treba preduzeti odgovarajuće mjere predostrožnosti prije primjene, posebno ukoliko pacijent ima alergije na lijekove u istoriji bolesti.

Endokrina dejstva
Farmakološke doze kortikosteroida primjenjivane u produženom vremenskom periodu mogu da dovedu do supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (HPA) (sekundarna adrenokortikalna insuficijencija). Stepen i trajanje izazvane adrenokortikalne insuficijencije se razlikuju kod pacijenata i zavise od doze, učestalosti i vremena primjene, kao i od trajanja glukokortikoidne terapije. Ovo dejstvo se može svesti na minimum, ukoliko se terapija primjenjuje svaki drugi dan.

Pored toga, ukoliko se naglo prekine primjena glukokortikoida može se javiti akutna adrenalna insuficijencija koja dovodi do fatalnog ishoda.

Kod pacijenata koji su dobijali sistemske koritikosteroide u dozama većim od fizioloških (približno 6 mg metilprednizolona) duže od 3 nedjelje, prekidanje terapije ne bi trebalo da bude naglo.

Sekundarna adrenokortikalna insuficijencija se stoga može svesti na minimum postepenim smanjenjem doze lijeka. Na koji način će se sprovesti smanjivanje doze zavisi u velikoj mjeri od toga da li postoji vjerovatnoća za recidiv bolesti kada se smanji doza sistemskih kortikosteroida.

Tokom prekida primjene lijeka može biti potrebna klinička procjena aktivnosti bolesti. Ukoliko nije vjerovatno da dođe do recidiva bolesti prilikom prekida primjene sistemskih kortikosteroida, ali postoji neizvjesnost u vezi sa supresijom HPA, doza sistemskih kortikosteroida se može brzo smanjiti do fizioloških doza. Pošto se dostigne doza od 6 mg metilprednizolona jednom na dan, smanjivanje doze treba da bude sporije kako bi se omogućio oporavak HPA-osovine.

Nagli prekid primjene sistemske kortikosteroidne terapije koja je trajala do 3 nedjelje, adekvatan je ukoliko se smatra da recidiv bolesti nije vjerovatan. Nagli prekid primjene doza metilprednizolona do 32 mg na dan koje su davane tokom tri nedjelje vjerovatno neće dovesti do klinički relevantne supresije HPA-osovine kod većine pacijenata. Kod sljedećih grupa pacijenata treba razmotriti postepen prekid sistemske kortikosteroidne terapije čak iako je terapija trajala 3 nedjelje ili manje:

- pacijenti koji su dobijali ponovljene cikluse sistemskih kortikosteroida, posebno ukoliko je terapija trajala duže od 3 nedjelje;
- ukoliko je propisana kratkotrajna terapija unutar godinu dana od prekida dugotrajne terapije (od više mjeseci ili godina);
- pacijenti kod kojih mogu da postoje drugi razlozi za adrenokortikalnu insuficijenciju osim egzogene kortikosteroidne terapije;
- pacijenti koji dobijaju doze sistemskih kortikosteroida veće od 32 mg metilprednizolona na dan;
- pacijenti koji uzimaju ponovljene doze uveče.

Pacijenti treba da nose sa sobom kartice na kojima je naznačeno da dobijaju steroidnu terapiju u kojima su jasno navedena uputstva koja se odnose na mjere predostrožnosti koje treba preduzeti kako bi se na

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

minimum sveo rizik i u kojima su navedeni podaci o ljekaru koji je propisao lijek, samom lijeku, dozi i trajanju terapije.

Ovaj tip relativne insuficijencije može da opstane mjesecima nakon prekida terapije; stoga u svim situacijama u kojima se javi stres tokom tog perioda, hormonsku terapiju treba ponovo uvesti. S obzirom da mineralokortikodna sekrecija može da bude oslabljena, istovremeno treba davati so i/ili mineralokortikoide.

Kod pacijenata na kortikosteroidnoj terapiji izloženih neuobičajenom stresu, indikovana je primjena povećanih doza brzodjelujućih kortikosteroida prije, tokom i nakon takve stresne situacije.

„Apstinencijalni sindrom" koji se javlja nakon prekida primjene steroida koji naizgled nije u vezi s adrenokortikalnom insuficijencijom, može takođe da se javi nakon naglog prekida primjene glukokortikoida. Ovaj sindrom uključuje simptome kao što su: anoreksija, mučnina, povraćanje, letargija, glavobolja, povišena temperatura, bol u zglobovima, deskvamacija, mijalgija, gubitak tjelesne mase i/ili hipotenzija. Smatra se da su ova dejstva posljedica iznenade promjene koncentracije glukokortikoida, a ne suviše niskih nivoa kortikosteroida.

S obzirom da glukokortikoidi mogu da izazovu ili pogoršaju *Cushingov* sindrom, glukokortikoide treba izbjegavati kod pacijenata sa *Cushingonovom* bolešću.

Dejstvo kortikosteroida je pojačano kod pacijenata sa hipotireoidizmom. Neophodno je često praćenje kod pacijenata sa hipotireoidizmom.

Metabolizam i ishrana
Često praćenje je neophodno kod pacijenata sa dijabetes melitusom (ili porodičnom istorijom dijabetesa). Kortikosteroidi, uključujući metilprednizolon, mogu da povećaju nivo glukoze u krvi, pogoršaju prethodno prisutan dijabetes i stvore predispoziciju za dijabetes melitus kod onih koji dobijaju dugotrajnu kortikosteroidnu terapiju.

Psihijatrijska dejstva
Pacijente i/ili osobe koje se o njima staraju treba upozoriti na moguće teške psihijatrijske neželjene reakcije koje mogu da se jave prilikom primjene sistemskih steroida (vidjeti dio 4.8). Simptomi se tipično javljaju u roku od nekoliko dana ili nedjelja od početka terapije. Rizik može biti veći prilikom primjene viših doza / pri sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 4.5), mada dozni nivoi ne omogućavaju da se predvidi pojava, tip, težina ili trajanje reakcija. Većina reakcija se povlači nakon smanjenja doze ili prekida primjene, mada može biti potreban specifičan tretman. Pacijentima/osobama koje se o njima staraju treba savjetovati da potraže pomoć ljekara ukoliko se razviju zabrinjavajući psihički simptomi, posebno ukoliko se sumnja na depresivno raspoloženje ili suicidne ideje. Pacijente/osobe koje se o njima staraju treba upozoriti na moguće psihijatrijske poremećaje koji mogu da se jave tokom ili neposredno nakon smanjivanja doze / prekida primjene sistemskih steroida, mada su te reakcije rijetko prijavljivane. Treba biti posebno obazriv kada se razmatra primjena sistemskih kortikosteroida kod pacijenata s postojećom ili ranijom istorijom teških afektivnih poremećaja kod njih samih ili najbližih rođaka. Tu spadaju: depresija ili manično-depresivna psihoza i prethodna steroidna psihoza.

Neophodno je često kontrolisati pacijente s postojećom ili ranijom istorijom afektivnih poremećaja (posebno sa prethodnom steroidnom psihozom).

Dejstva na nervni sistem
Kortikosteroide treba koristiti oprezno kod pacijenata sa konvulzivnim poremećajima. Često praćenje pacijenata je neophodno kod pacijenata s epilepsijom.

Kortikosteroide treba koristiti oprezno kod pacijenata sa miastenijom gravis (vidjeti takođe i miopatsko stanje u dijelu *Mišićno-skeletna dejstva*, u daljem tekstu). Često praćenje pacijenata je neophodno kod pacijenata sa miastenijom gravis.

Oftalmološka dejstva

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

Često praćenje pacijenata je neophodno kod pacijenata sa glaukomom (ili porodičnom istorijom glaukoma) kao i kod pacijenata s okularnim *herpes simpleksom*, zbog bojazni od perforacije rožnjače.

Produžena upotreba kortikosteroida može da dovede do posteriorne supkapsularne katarakte i nuklearne katarakte (naročito kod djece), egzoftalmusa ili povišenog intraokularnog pritiska, što može da dovede do glaukoma sa mogućim oštećenjem očnog nerva. Pojava gljivičnih i virusnih infekcija oka može takođe da bude češća kod pacijenata koji dobijaju glukokortikoide.

Poremećaj vida
Pri sistemskoj i topikalnoj upotrebi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna horioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne upotrebe kortikosteroida.

Kardiološka dejstva
Neželjena dejstva glukokortikoida na kardiovaskularni sistem, kao što su dislipidemija i hipertenzija, mogu da dovedu do predispozicije ka dodatnim kardiovaskularnim dejstvima kod pacijenata koji se liječe i kod kojih postoje kardiovaskularni faktori rizika, ukoliko se koriste visoke doze tokom dugotrajne terapije. Shodno tome, kortikosteroide treba koristiti oprezno kod takvih pacijenata, a pažnju treba posvetiti modifikaciji rizika i dodatnom kardiološkom praćenju ukoliko je potrebno. Niske doze i terapija koja se primjenjuje svakog drugog dana mogu da smanje incidencu komplikacija kod kortikosteroidne terapije.

Postoji nekoliko izveštaja o srčanim aritmijama i/ili cirkulatornom kolapsu i/ili srčanom zastoju udruženim sa brzom intravenskom primjenom velikih doza metilprednozolona (većim od 500 mg primjenjivanim tokom perioda kraćeg od 10 minuta). Bradikardija je zabilježena tokom ili nakon primjene velikih doza metilprednizolon natrijum sukcinata i ona može da bude nepovezana sa brzinom i trajanjem infuzije.

U slučaju kongestivne srčane insuficijencije sistemske kortikosteroide treba koristiti oprezno i to samo ukoliko je to apsolutno neophodno.

Treba biti obazriv kod pacijenata koji dobijaju kardioaktivne lijekove kao što je digoksin, zbog poremećaja elektrolita / gubitka kalijuma koji izazivaju steroidi (vidjeti dio 4.8).

Često praćenje je neophodno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili nedavnim infarktom miokarda (zabilježena je ruptura miokarda).

Vaskularna dejstva
Steroide treba koristiti oprezno kod pacijenata sa hipertenzijom. Neophodno je često praćenje pacijenata.

Gastrointestinalna dejstva
Nema opšte saglasnosti o tome da li su kortikosteroidi sami po sebi odgovorni za peptičke ulkuse koji se viđaju tokom terapije; međutim, glukokortikoidna terapija može da maskira simptome peptičkog ulkusa, tako da može da dođe do perforacije ili hemoragije bez značajnijeg bola.

Neophodno je često praćenje pacijenata i treba biti posebno pažljiv kada se razmatra upotreba sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa sljedećim stanjima:

- ulcerozni kolitis;
- perforacija, apsces ili druge piogene infekcije;
- divertikulitis;
- nedavne intestinalne anastomoze;
- peptički ulkus.

Hepatobilijarna dejstva
Visoke doze kortikosteroida mogu da izazovu akutni pankreatitis.

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

Mišićno-skeletna dejstva
Treba biti posebno oprezan kada se razmatra upotreba sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa miastenijom gravis ili osteoporozom (žene nakon menopauze su posebno izložene riziku), pa je neophodno često praćenje pacijenata.

Osteoporoza je često, ali rijetko prepoznato, neželjeno dejstvo udruženo sa dugoročnom upotrebom velikih doza glukokortikoida.

Bubrežni i urinarni poremećaji
Treba biti posebno oprezan kada se razmatra upotreba sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, pa je neophodno često praćenje pacijenata.

Istraživanja
Prosječne i velike doze hidrokortizona ili kortizona mogu da izazovu povećanje krvnog pritiska, retenciju soli i vode i povećano izlučivanje kalijuma. Pojava ovih dejstava je manje vjerovatna ukoliko se koriste sintetski derivati, osim u slučaju kada se koriste visoke doze. Ograničenje unosa soli u ishrani i nadoknada kalijuma mogu biti neophodni. Svi kortikosteroidi povećavaju izlučivanje kalcijuma.

Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije
Kortikosteroide ne treba koristiti u liječenju povreda glave ili moždanog udara zato što nije vjerovatno da oni mogu da imaju bilo kakvu korist, a čak mogu da budu i štetni.

Druga neželjena dejstva
S obzirom da komplikacije terapije glukokortikoidima zavise od veličine doze i trajanja terapije, odluka o riziku/koristi se mora donijeti kod svakog pacijenta individualno u odnosu na dozu i trajanje terapije, kao i prema činjenici da li treba primijeniti svakodnevnu ili intermitentnu terapiju. Za kontrolu stanja koje se liječi treba koristiti najnižu moguću dozu kortikosteroida, a onda kada je moguće smanjenje doze; to smanjenje treba da bude postepeno.

Istovremena primjena CYP3A inhibitora, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, očekivano povećava rizik od nastanka sistemskih neželjenih efekata. Ove kombinacije treba izbjegavati osim ukoliko potencijalna korist prevazilazi povećani rizik od nastanka neželjenih efekata koji su posljedica primjene sistemskih kortikosteroida; u tim slučajevima pacijente treba pratiti zbog mogućeg nastanka neželjenih efekata sistemske kortikosteroidne terapije (vidjeti odjeljak 4.5).

Primjena kod djece: rast i razvoj male i starije djece na produženoj terapiji kortikosteroidima treba pažljivo pratiti. Do supresije rasta može doći kod djece koja dobijaju dugotrajnu, svakodnevnu terapiju s podijeljenim dozama glukokortikoida i upotrebu takvog režima treba ograničiti samo na najhitnije indikacije. Terapija glukokortikoidima koji se primjenjuju svaki drugi dan obično omogućava da se izbjegne ili svede na minimum ovo neželjeno dejstvo. Mala djeca na produženoj kortikosteroidnoj terapiji posebno su izložena riziku od povećanog intrakranijalnog pritiska.

Visoke doze kortikosteroida mogu da dovedu do pankreatitisa kod djece.

Primjena kod osoba starije životne dobi: česta neželjena dejstva sistemskih kortikosteroida mogu da budu udružena s ozbiljnijim posljedicama kod osoba starije životne dobi, posebno kod onih s osteoporozom, hipertenzijom, hipokalijemijom, dijabetesom, osjetljivošću na infekcije i istanjivanje kože. Oprez se preporučuje pri produženoj kortikosteroidnoj terapiji kod osoba starije životne dobi zbog mogućeg povećanja rizika pojave osteoporoze kao i zbog povećanog rizika od zadržavanja tečnosti sa mogućom posljedičnom hipertenzijom. Da bi se izbjegle reakcije koje su opasne po život, potrebno je pažljivo kliničko praćenje.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

Metilprednizolon je supstrat enzima citohrom P450 (CYP) i uglavnom se metaboliše putem enzima CYP3A4. CYP3A4 je dominantan enzim iz najbrojnije podfamilije CYP u jetri odraslih ljudi. On katalizuje 6β-hidroksilaciju steroida, što predstavlja esencijalni metabolički korak I faze kako za endogene tako i za sintetske kortikosteroide. Mnoga druga jedinjenja su takođe supstrati CYP3A4, a za mnoge od njih (kao i za druge lijekove) je pokazano da mijenjaju metabolizam glukokortikoida indukcijom (ushodnom regulacijom) ili inhibicijom enzima CYP3A4.

INHIBITORI CYP3A4 – lijekovi koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 generalno smanjuju hepatički klirens i u plazmi povećavaju koncentraciju lijekova supstrata CYP3A4; takav je metilprednizolon. U prisustvu bilo kog inhibitora CYP3A4, titracija doze metilprednizolona može biti potrebna kako bi se izbjegla toksičnost steroida.
CYP3A4 INDUKTORI – lijekovi koji indukuju aktivnost CYP3A4 generalno povećavaju hepatički klirens, što dovodi do smanjenja plazma koncentracija lijekova koji su supstrati za CYP3A4. Istovremena primjena može da zahtijeva povećanje doze metilprednizolona kako bi se postigao željeni rezultat.

SUPSTRATI CYP3A4 – u prisustvu nekog drugog supstrata CYP3A4, hepatički klirens metilprednizolona može da bude inhibiran ili indukovan i potrebno je odgovarajuće prilagođavanje doza. Neželjene reakcije koje nastaju kao posljedica primjene jednog lijeka mogu biti vjerovatniji kada se lijekovi primjenjuju istovremeno.

DEJSTVA U KOJIMA NE UČESTVUJE CYP3A4 – druge interakcije i dejstva koja se javljaju prilikom primjene metilprednizolona opisani su u Tabeli 2.

Tabela 2 daje listu i opis najčešćih i/ili klinički značajnih interakcija ili dejstava metilprednizolona.
Tabela 2. Važne interakcije / dejstva lijeka ili supstance sa metilprednizolonom.

Klasa ili tip lijeka – LIJEK ili SUPSTANCA	Interakcija	Dejstvo
Makrolidni antibakterijski lijekovi - TROLEANDOMICIN Antibakterijski lijekovi - 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 izbjegla toksičnost steroida. Osim toga, moguće je dejstvo metilprednizolona na brzinu acetilacije i klirens izoniazida.
Antibiotik, lijek protiv tuberkuloze - RIFAMPICIN Antikonvulzivi - FENOBARBITAL - FENITOIN	CYP3A4 INDUKTOR	CYP3A4 INDUKTOR Može doći do smanjenja koncentracije metilprednizolona u plazmi. Istovremena primjena može da iziskuje povećanje doze metilprednizolona da bi se dostigao željeni rezultat.
Antiemetici - APREPITANT - FOSAPREPITANT Antimikotici - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL Antivirusni lijekovi - INHIBITORI HIV PROTEAZE Blokator kalcijumovih kanala - DILTIAZEM Kontraceptivna sredstva (oralna)	CYP3A4 INHIBITORI (i SUPSTRATI)	CYP3A4 INHIBITORI (i SUPSTRATI) Hepatički klirens metilprednizolona može biti inhibiran ili indukovan, što dovodi do povećanja ili smanjenja koncentracije metilprednizolona u plazmi. Može biti potrebno odgovarajuće prilagođavanje doze. Neželjeni događaji udruženi s upotrebom nekog

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

-ETINILESTRADIOL/ NORETISTERON		drugog lijeka samog za sebe mogu biti vjerovatniji pri istovremenoj upotrebi. Inhibitori proteaze, kao što su indinavir i ritonavir, mogu da povećaju koncentraciju kortikosteroida u plazmi.
Imunosupresivi - CIKLOSPORIN Makrolidni antibakterijski lijekovi - KLARITROMICIN - ERITROMICIN		Ciklosporin 1) Međusobna inhibicija metabolizma se javlja pri istovremenoj upotrebi ciklosporina i metilprednizolona, što može da poveća koncentraciju u plazmi bilo kog od ova dva lijeka ili oba lijeka. Stoga, neželjene reakcije udružene s upotrebom nekog drugog lijeka samog za sebe mogu biti vjerovatnije pri istovremenoj upotrebi. 2) Konvulzije su prijavljene pri istovremenoj upotrebi metilprednizolona i ciklosporina.
Antikonvulzivi - KARBAMAZEPIN	CYP3A4 INDUKTOR (i SUPSTRAT)	CYP3A4 INDUKTOR (i SUPSTRAT) Hepatički klirens metilprednizolona može biti inhibiran ili indukovan, što dovodi do povećanja ili smanjenja koncentracije metilprednizolona u plazmi. Može biti potrebno odgovarajuće prilagođavanje doze. Neželjene reakcije udružene s upotrebom nekog drugog lijeka samog za sebe mogu biti češće pri istovremenoj upotrebi
Imunosupresivi - CIKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	CYP3A4 SUPSTRATI	CYP3A4 SUPSTRATI Hepatički klirens metilprednizolona može biti inhibiran ili indukovan, što dovodi do povećanja ili smanjenja koncentracije metilprednizolona u plazmi. Može biti potrebno odgovarajuće prilagođavanje doze. Neželjene reakcije udružene s upotrebom nekog drugog lijeka samog za sebe mogu biti češće pri istovremenoj upotrebi.
Antikoagulansi (oralni)	Dejstva u kojima ne učestvuje CYP3A4	Dejstvo metilprednizolona na oralne antikoagulanse je različito. Postoje izvještaji i o pojačanom i o smanjenom dejstvu

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

		antikoagulanasa kada se daju istovremeno sa kortikosteroidima. Zato treba pratiti parametre koagulacije kako bi se održala željena antikoagulantna dejstva.
Antiholinergici -NEUROMIŠIĆNI BLOKATORI		Kortikosteroidi mogu da utiču na dejstvo antiholinergika. 1) Akutna miopatija je opisana pri istovremenoj upotrebi visokih doza kortikosteroida i antiholinergika, kao što su neuromišićni blokatori. (Vidjeti dio 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka* i, *Mišićno-skeletna dejstva*, radi dodatnih informacija.) 2) Antagonizacija neuromišićnog blokatorskog dejstva pankuronijuma i vekuronijuma je prijavljena kod pacijenata koji uzimaju kortikosteroide. Ova interakcija se može očekivati sa svim kompetitivnim neuromišićnim blokatorima.
Antidijabetici		S obzirom da kortikosteroidi mogu da povećaju koncentraciju glukoze u krvi, može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika.
Inhibitori aromataze - AMINOGLUTETIMID		Adrenalna supresija izazvana aminoglutetimidom može da spriječi endokrine promjene izazvane produženom terapijom glukokortikoidima.
NSAIL (nesteroidni antiinflamatorni lijekovi) - visoke doze ASPIRINA (acetilsalicilna kiselina)		1) Incidenca gastrointestinalnog krvarenja i ulceracije se može povećati kada se kortikosteroidi daju sa NSAIL. 2) Metilprednizolon može da poveća klirens visokih doza aspirina. Ovo smanjenje salicilata u serumu može da dovede do povećanja rizika pojave toksičnosti salicilata kada se prekine primjena metilprednizolona.
Lijekovi koji dovode do deplecije kalijuma - DIURETICI - AMFOTERICIN B - BETA$_2$ AGONISTI - KSANTINI		Kada se kortikosteroidi daju istovremeno sa ljekovima koji dovode do deplecije kalijuma, pacijente treba pažljivo pratiti radi razvoja hipokalemije. Kortikosteroidi antagonizuju diuretičko dejstvo diuretika.

Kortikosteroidi antagonišu hipotenzivno dejstvo svih antihipertenzivnih lijekova.
Postoji povećan rizik pojave hipokalemije kada se kortikosteroidi daju sa srčanim glikozidima.

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

Dejstva kortikosteroida mogu da budu smanjena 3-4 dana nakon primjene mifepristona.

Inkompatibilnosti
Da bi se izbjegli problemi sa kompatibilnošću i stabilnošću, preporučuje se da se metilprednizolon natrijum sukcinat daje odvojeno od drugih jedinjenja koja se daju intravenskim putem. Lijekovi koji su fizički inkompatibilni u rastvoru sa metilprednizolon natrijum sukcinatom uključuju između ostalih: alopurinol natrijum, doksapram hidrohlorid, tigeciklin, diltiazem hidrohlorid, kalcijum glukonat, vekuronijum bromid, rokuronijum bromid, cisatrakurijum besilat, glicopirolat, propofol (vidjeti dio 6.2. za dodatne informacije.)

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Plodnost
Nema dokaza da kortikosteroidi dovode do oštećenja fertiliteta. Kod žena terapija kortikosteroidima može da dovede do menstrualnih poremećaja.

Trudnoća
Sposobnost kortikosteroida da prolaze kroz placentu se razlikuje od lijeka do lijeka, međutim, metilprednizolon prolazi kroz placentu.

Primjena kortikosteroida kod gravidnih životinja može da izazove abnormalnosti u razvoju ploda, uključujući rascjep nepca, zaostajanje u intrauterinom rastu, kao i dejstva na rast i razvoj mozga. Nema dokaza da kortikosteroidi dovode do povećane incidence kongenitalnih abnormalnosti, kao što je rascjep nepca kod ljudi, međutim, pri produženoj ili ponovljenoj upotrebi tokom trudnoće, kortikosteroidi mogu kod ploda da povećaju rizik od zaostajanja u intrauterinom rastu. Hipoadrenalizam teoretski može da se javi kod neonatusa nakon prenatalne izloženosti kortikosteroidima, ali se on obično spontano povlači nakon rođenja i rijetko ima klinički značaj. Kao i sve druge lijekove, kortikosteroide treba propisivati samo onda kada korist za majku i dijete nadmašuje rizike. Međutim, kada su kortikosteroidi apsolutno neophodni, pacijentkinje sa normalnom trudnoćom se mogu tretirati kao da nisu u drugom stanju.

Katarakte su prijavljene kod djece majki koje su podvrgavane dugotrajnoj kortikosteroidnoj terapiji tokom trudnoće.

Dojenje
Kortikosteroidi se u malim količinama izlučuju u mlijeko dojilja, međutim, nije vjerovatno da će doze metilprednizolona do 40 mg na dan izazvati sistemska dejstva kod novorođenčeta. Kod djece majki koje uzimaju doze više od ovih, može da se javi određeni stepen adrenalne supresije, ali koristi od dojenja će vjerovatno nadmašiti bilo kakav teoretski rizik.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

Dejstva kortikosteroida na sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama nisu sistematski procjenjivana. Nakon terapije kortikosteroidima moguća su neželjena dejstva kao što su omaglica, vrtoglavica, poremećaji vida i umor. Ukoliko se ova neželjena dejstva jave kod njih, pacijenti ne treba da upravljaju motornim vozilima ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U normalnim okolnostima, terapija lijekom LEMOD-SOLU treba da bude kratkotrajna. Treba imati u vidu mogućnost nastanka neželjenih dejstava koja se mogu pripisati kortikosteroidnoj terapiji, posebno kada se koristi terapija visokim dozama (vidjeti dio 4.4). Takva neželjena dejstva uključuju:

MedDRA Klasa sistema organa	Učestalost*	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija (uključujući povećanu osjetljivost i težinu infekcija sa supresijom kliničkih simptoma i

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

		znakova)
	Nije poznato	Oportunistička infekcija Recidiv dormantne tuberkuloze (rekurentna latentna tuberkuloza) (vidjeti dio 4.4)
Neoplazme, benigne, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)	Nije poznato	Zabilježeno je da se Kapošijev sarkom javlja kod pacijenata koji dobijaju kortikosteroidnu terapiju. Prekid primjene kortikosteroida može da dovede do kliničke remisije.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nije poznato	Leukocitoza
Poremećaji imunosistema	Nije poznato	Preosjetljivost na lijek (uključujući anafilaktičku reakciju i anafilaktoidnu reakciju sa ili bez cirkulatornog kolapsa, srčanog zastoja, bronhospazma)
Endokrini poremećaji	Često	Kušingoidni izgled
	Nije poznato	Hipopituitarizam (uključujući supresiju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg), steroidni apstinencijalni sindrom (uključujući povišenu temperaturu, mijalgiju, artralgiju, rinitis, konjunktivitis, bolne čvoriće na koži koje svrbe i gubitak tjelesne mase)
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Retencija natrijuma; retencija tečnosti.
	Nije poznato	Poremećaj tolerancije glukoze; hipokalemijska alkaloza; dislipidemija, povećane potrebe za inzulinom (ili oralnim hipoglikemicima kod dijabetičara); negativan azotni balans (zbog katabolizma proteina); povećana urea u krvi; povećan apetit (što može da dovede do povećanja tjelesne mase); lipomatoza
Psihijatrijski poremećaji	Često	Kod svih kortikosteroida je zabilježen širok spektar psihijatrijskih reakcija, uključujući afektivne poremećaje (kao što su razdražljivo, euforično, depresivno ili labilno raspoloženje, psihološka zavisnost i suicidne misli), psihotične reakcije (uključujući maniju, deluzije, halucinacije i pogoršanje šizofrenije), poremećaji ponašanja, razdražljivost, anksioznost, poremećaji spavanja i kognitivna disfunkcija, uključujući konfuziju i amneziju. Reakcije su česte i

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

		mogu da se jave i kod odraslih i kod djece. Kod odraslih je procijenjeno da učestalost ozbiljnih reakcija iznosi 5-6%. Zabilježena su psihološka dejstva pri prekidu primjene kortikosteroida; učestalost nije poznata.
Poremećaji nervnog sistema	Nije poznato	Povećan intrakranijalni pritisak s papiloedemom [benigna intrakranijalna hipertenzija]; konvulzije; amnezija; kognitivni poremećaj; vrtoglavica; glavobolja
Poremećaji oka	Često	Posteriorne supkapsularne katarakte
	Nije poznato	Egzoftalmus; glaukom; papiloedem sa mogućim oštećenjem optičkog nerva; stanjivanje kornee ili sklere; pogoršanje virusnih ili gljivičnih infekcija oka
	Rijetko	Zamućen vid
Poremećaji uha i lavirinta	Nije poznato	Vrtoglavica
Poremećaji srca	Nije poznato	Kongestivna srčana insuficijencija kod osjetljivih pacijenata, aritmija bradikardija**
Vaskularni poremećaji	Često	Hipertenzija
	Nije poznato	Hipotenzija; tromboembolija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nije poznato	Štucanje
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Peptički ulkus (sa mogućom perforacijom peptičkog ulkusa i krvarenjem peptičkog ulkusa)
	Nije poznato	Krvarenje iz želuca; intestinalna perforacija; pankreatitis; peritonitis; ulcerativni ezofagitis; ezofagitis; ezofagealna kandidijaza; abdominalni bol; abdominalna distenzija; dijareja; dispepsija; mučnina; povraćanje Loš ukus u ustima može da se javi naročito kod brze primjene lijeka.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Periferni edem; ekhimoza; atrofija kože (tanka, fragilna koža); akne
	Nije poznato	Angioedem; petehije; strije na koži; telangiektazija; hipopigmentacija ili hiperpigmentacija kože; hirzutizam; osip; eritem; pruritus; urtikarija; hiperhidroza
Mišićno-skeletni poremećaji i poremećaji vezivnog tkiva	Često	Zaostajanje u rastu (kod djece); osteoporoza; mišićna slabost

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

	Nije poznato	Osteonekroza; patološke frakture; mišićna atrofija; miopatija; neuropatska artropatija; artralgija; mijalgija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke	Nije poznato	Neredovna menstruacija; amenoreja
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	Često	Usporeno zarastanje rana
	Nije poznato	Reakcija na mjestu injekcije; umor; malaksalost; simptomi naglog prekida terapije – suviše brzo smanjenje doze kortikosteroida nakon produžene terapije može da dovede do akutne insuficijencije nadbubrega, hipotenzije i smrti. Međutim, ovo se više odnosi na kortikosteroide koji se koriste kod indikacija kod kojih se daje kontinuirana terapija (vidjeti dio 4.4).
Istraživanja	Često	Smanjen nivo kalijuma u krvi (gubitak kalijuma)
	Nije poznato	Povećana alanin aminotransferaza (ALT, SGPT); povećana aspartat aminotransferaza (AST, SGOT); povećana alkalna fosfataza u krvi; povišen intraokularni pritisak; smanjeno podnošenje ugljenih hidrata; povišen kalcijum u urinu; supresija reakcije na kožne testove
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	Nije poznato	Ruptura tetiva (posebno Ahilove tetive); kompresivna fraktura kičme (vertebralne kompresivne frakture), tendonitis

* Često (≥1/100 do <1/10); manje često (≥1/1000 do <1/100); rijetko (≥1/10.000 do <1/1000); nije poznato (učestalost se ne može procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)
** Nakon primjene visokih doza

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.
Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na imejl adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

Nema bilo kakvog kliničkog sindroma akutnog predoziranja kortikosteroidima. Izvještaji o akutnoj toksičnosti i/ili smrtnim ishodima nakon predoziranja kortikosteroidima su rijetki. Nema specifičnog antidota ukoliko dođe do predoziranja; terapija je suportivna i simptomatska. Metilprednizolon se može eliminisati dijalizom. Nakon hroničnog predoziranja, od mogućnosti adrenalne supresije se treba zaštititi postepenim smanjivanjem doza tokom određenog vremenskog perioda. U takvim slučajevima, pacijentu može biti potrebna potpora tokom svake buduće stresne epizode.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamički podaci

Farmakoterapijska grupa: glukokortikoidi.
ATC kod: H02AB04
Metilprednizolon je kortikosteroid s antiinflamatornim dejstvom koje je najmanje pet puta veće od aktivnosti hidrokortizona. Pojačana separacija dejstva glukokortikoida i mineralokortikoida rezultira u smanjenju učestalosti zadržavanja natrijuma i vode.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika metilprednozolona je linearna, nezavisna od načina primjene.

Distribucija
Metilprednizolon se široko distribuira u tkiva, prolazi krvno-moždanu barijeru i izlučuje se u mlijeko dojilja. Volumen distribucije je približno 1,4 l/kg. Vezivanje metilprednozolona za proteine plazme kod ljudi je oko 77%.

Metabolizam
Metilprednizolon se u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme, uglavnom za globulin, a u manjoj mjeri za albumin. Samo kortikosterod koji nije vezan za proteine plazme ispoljava farmakološko dejstvo ili se metaboliše. Metabolizam se odvija u jetri, a u manjoj mjeri u bubrezima. Kod ljudi, metilprednizolon se metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita; glavni metaboliti su 20α-hidroksimetilprednizolon i 20β-hidroksimetilprednizolon.

Metabolizam u jetri se odvija uglavnom preko CYP3A4 enzima (za interakcije lijeka zasnovane na metabolizmu u kome učestvuje CYP3A4 vidjeti dio 4.5).

Poput mnogih CYP3A4 supstrata, metilprednizolon takođe može da bude i supstrat ATP vezujućeg transportnog proteina p-glikoproteina, što utiče na njegovu distribuciju u tkivima i interakcije sa drugim lijekovima.

Eliminacija
Metaboliti se izlučuju preko urina. Prosječno poluvrijeme eliminacije za ukupni metilprednizolon je od 1,8 do 5,2 sata. Ukupni klirens iznosi približno od 5 do 6 ml/min/kg. Kod normalnih, odraslih osoba prosječno poluvrijeme eliminacije iznosi od 2,4 do 3,5 sati i čini se da je nezavisno od puta primjene lijeka.

Ukupni tjelesni klirens nakon intravenske ili intramuskularne injekcije metilprednizolona kod zdravih odraslih dobrovoljaca iznosi približno od 15 do 16 litara na sat. Maksimalna koncentracija metilprednizolona u plazmi u iznosu od 33,67 mikrograma/100 ml, postignuta je za 2 sata nakon jedne intramuskularne injekcije od 40 mg metilprednizolona kod 22 odrasla muška dobrovoljca.

Nije potrebno posebno prilagođavanje doze kod oštećenja funkcije bubrega. Metilprednizolon se može eliminisati hemodijalizom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Na osnovu rezultata konvencionalnih studija bezbjednosnog profila lijeka i studijama toksičnosti ponovljenih doza, može se reći da nisu identifikovana hazardna dejstva. Reakcije toksičnosti zabilježene

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

u studijama primjene ponovljenih doza bile su očekivane kod kontinuirane izloženosti egzogenim adrenokortikalnim steroidima.

U ograničenom broju studija koje su sprovedene na bakterijskim i humanim ćelijama, nije bilo dokaza o potencijalu za izazivanje genskih i hromozomskih mutacija. S obzirom na to da je metilprednizolon indikovan samo za kratkotrajnu terapiju nisu sprovedene dugotrajne studije na životinjama koje bi procijenile njegov kancerogeni potencijal.

Pokazano je teratogeno dejstvo kortikosteroida i to na mnogim vrstama kada su doze bile ekvivalentne onima koje se primjenjuju kod ljudi. U studijama reprodukcije na životinjama pokazano je da glukokortikoidi kao što je metilprednizolon indukuju malformacije (rascjep nepca, malformacije kostiju) i usporavanje intrauterinog rasta ploda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat
Natrijum-hidroksid
Rastvarač: voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Da bi se izbjegli problemi kompatibilnosti sa drugim lijekovima, LEMOD-SOLU ne treba miješati u istom špricu sa drugim lijekovima i treba rastvarati samo u rastvaračima koji su navedeni u dijelu 4.2.

6.3. Rok upotrebe

2 godine. Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati lijek na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti.
Nakon rekonstitucije rastvor upotrijebiti odmah.

Lijek držite van domašaja djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Staklena bezbojna bočica (staklo tip II) za rastvor za injekciju, sa gumenim zatvaračem, aluminijumskom kapicom i *flip-off* plastičnim poklopcem; staklena bezbojna ampula (staklo tip I) sa rastvaračem.

15 bočica sa liofilizatom i 15 ampula sa rastvaračem za parenteralnu upotrebu su spakovane u složivu kartonsku kutiju.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba odbaciti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje samo u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.

7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka
Novakovići b. b.,
Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka
Novakovići b. b.,
Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka
Novakovići b. b.,
Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LEMOD-SOLU, 20 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 04-07.3-2-5281/21 od 10.12.2021.
LEMOD-SOLU, 40 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 04-07.3-2-5282/21 od 10.12.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2021.

Odobreno
ALMBIH
10.12.2021.