

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meprelon, 250 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Meprelon, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Meprelon 250 mg

1 fiolka proszku zawiera 331,48 mg metyloprednizolonu sodu bursztynianu, równoważne 250 mg metyloprednizolonu (*Methylprednisolonum*).

1 ml przygotowanego roztworu zawiera 66,3 mg metyloprednizolonu sodu bursztynianu, równoważne 50 mg metyloprednizolonu (*Methylprednisolonum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Zawiera związki sodu (patrz punkt 4.4). Zawiera poniżej 1 mmol (23 mg) sodu w fiolce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

#### Meprelon 1000 mg

1 fiolka proszku zawiera 1325,92 mg metyloprednizolonu sodu bursztynianu, równoważne 1000 mg metyloprednizolonu.

1 ml przygotowanego roztworu zawiera 132,59 mg metyloprednizolonu sodu bursztynianu, równoważne 100 mg metyloprednizolonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Zawiera związki sodu (patrz punkt 4.4). Zawiera mniej niż 2,9 mmol (67,6 mg) sodu w fiolce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Produkt Meprelon składa się z proszku koloru białego do kremowego oraz przezroczystego, bezbarwnego rozpuszczalnika.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ostre stany zagrożenia życia, takie jak wstrząs anafilaktyczny (po pierwszym wstrzyknięciu adrenaliny); obrzęk mózgu (jedynie w przypadku objawów ciśnienia śródczaszkowego potwierdzonych w tomografii komputerowej) spowodowany przez guz mózgu, zabiegi neurochirurgiczne, ropień mózgu, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; utrzymujące się płuco wstrząsowe (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, ang. *Adult Respiratory Distress Syndrome* – ARDS) po fazie ostrej; ciężki ostry atak astmy; zespół Waterhouse'a i Friderichsena; przełomy immunologiczne po przeszczepieniu narządu; toksyczny obrzęk płuc spowodowany inhalacją gazu drażniącego.

W tych wskazaniach Meprelon jest stosowany w połączeniu z odpowiednim leczeniem podstawowym (np. uzupełnienie objętości płynów, leczenie zaburzeń sercowo-naczyniowych, podawanie antybiotyków, leczenie bólu itp.). W terapii zespołu Waterhouse'a i Friderichsena wskazane jest równoczesne podawanie mineralokortykosteroidów.

Meprelon może być także stosowany w krótkotrwałym leczeniu w zaostrzeniach stwardnienia rozsianego. Meprelon może skrócić czas trwania zaostrzeń, ale nie wpływa na częstość ich występowania czy postęp utraty sprawności.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Na początku leczenia, w zależności od wskazania i sytuacji klinicznej, dawka pojedyncza w terapii ostrych stanów zagrożenia życia wynosi 250 - 1000 mg metyloprednizolonu i powyżej u dorosłych oraz od 4 do 20 mg/kg masy ciała u dzieci.

W niektórych wskazaniach (np. przełomy immunologiczne odrzucenia przeszczepu) zaleca się podawanie dawek do 30 mg/kg masy ciała.

W zależności od stanu chorobowego, odstępy między wstrzyknięciami wynoszą od 30 minut do 24 godzin.

Należy wybrać odpowiedni produkt, w zależności od zalecanej dawki.

Zalecenia dotyczące dawkowania w poszczególnych wskazaniach są następujące:

#### Wstrząs anafilaktyczny

250 – 500 mg metyloprednizolonu (1 do 2 fiolek produktu Meprelon 250 mg) w połączeniu ze zwykłą terapią podstawową/lekami stosowanymi jednocześnie.

#### Ciężki ostry napad astmy

250 – 500 mg metyloprednizolonu (1 do 2 fiolek produktu Meprelon 250 mg) w połączeniu ze zwykłą terapią podstawową/lekami stosowanymi jednocześnie.

#### Obrzęk mózgu (spowodowany przez guz mózgu, zabiegi neurochirurgiczne, ropień mózgu, bakteryjne zapalenie opon mózgowych)

W leczeniu ostrego lub ciężkiego obrzęku mózgu początkowo podaje się 250 – 500 mg metyloprednizolonu (1 – 2 fioleki produktu Meprelon 250 mg).

W terapii podtrzymującej ostrego lub ciężkiego obrzęku mózgu albo łagodnego lub przewlekłego obrzęku mózgu na ogół podaje się 32 – 64 mg metyloprednizolonu trzy razy na dobę, przez kilka dni. W razie potrzeby należy stopniowo zmniejszać dawkę i przejść na leczenie doustne.

#### Przełomy immunologiczne po przeszczepieniu narządu

Wstrzykiwać dawki do 30 mg metyloprednizolonu na 1 kg masy ciała, jednorazowo (u osoby dorosłej o masie ciała 60 do 70 kg dawka ta odpowiada 1 – 2 fiołkom produktu Meprelon 1000 mg), w połączeniu ze zwykłą terapią podstawową, przez kilka dni.

#### Zespół Waterhouse'a i Friderichsena

Początkowo 30 mg metyloprednizolonu na 1 kg masy ciała; podawanie powtarza się w 4 – 6 dawkach przez 24 – 72 godziny, w połączeniu z intensywnym leczeniem podstawowym.

#### Pluco wstrząsowe (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, ang. Adult Respiratory Distress Syndrome – ARDS)

Po ostrej fazie utrzymującego się ARDS podaje się dawki 1 – 2 mg metyloprednizolonu na dobę na 1 kg masy ciała, w 4 dawkach podzielonych, do dawki 250 mg metyloprednizolonu co 6 godzin, przez kilka dni do tygodni, ze stopniowym zmniejszaniem dawki, w zależności od przebiegu choroby.

#### Toksyczny obrzęk płuc spowodowany inhalacją gazu drażniącego

Natychmiast wstrzyknąć 1000 mg metyloprednizolonu (1 fiołka produktu Meprelon 1000 mg) dożylnie. W razie potrzeby, powtórzyć po 6, 12 i 24 godzinach. 32 mg metyloprednizolonu podaje się dożylnie trzy razy na dobę, w następnych dwóch dniach. Następnie przez kolejne dwa dni podaje się 16 mg metyloprednizolonu dożylnie, trzy razy na dobę. Później zmniejsza się dawkę stopniowo i przechodzi na kortykosteroidy podawane drogą wziewną.

#### Krótkotrwałe leczenie w zaostrzeniach stwardnienia rozsianego

1000 mg metyloprednizolonu na dobę, podawane dożylnie przez 3 do maksymalnie 5 kolejnych dni. Leczenie powinno rozpocząć się w ciągu 3 do 5 dni po wystąpieniu objawów klinicznych i obejmować również ochronę żołądka oraz profilaktykę przeciwzakrzepową. Należy uważnie monitorować ciśnienie krwi, poziom cukru we krwi i stężenie elektrolitów w osoczu. Podanie leku powinno nastąpić w godzinach porannych, ponieważ w ten sposób mniejsze jest prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń snu.

Po zakończeniu terapii metyloprednizolonem podawanym dożylnie, można wdrożyć 14-dniowy okres stopniowego zmniejszania dawki, stosując początkowo 80 mg metyloprednizolonu (lub dawkę równoważną), podanego doustnie.

Uwaga:

Biorąc pod uwagę znany profil działań niepożądanych, zaleca się podanie pierwszej dawki w szpitalu.

#### Sposób podawania

Meprelon podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub w infuzji dożylnej. Ze względu na niepewne warunki wchłaniania, wstrzyknięcie domięśniowe należy wybierać jedynie wyjątkowo, w przypadkach gdy brak możliwości podania dożylnego. Wstrzyknięcie dożylne należy przeprowadzać powoli.

W celu przygotowania gotowego do użycia roztworu do wstrzyknięcia dożylnego, należy zapoznać się z punktem 6.6.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy obejrzyć przed użyciem. Należy stosować wyłącznie przejrzyste roztwory bez widocznych cząstek.

Czas trwania leczenia z użyciem produktu Meprelon zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej i zwykle trwa tylko kilka dni.

Po dłuższym leczeniu, szczególnie z użyciem względnie dużych dawek, stosowania produktu Meprelon nie należy przerywać nagle, ale stopniowo.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na metyloprednizolonu sodu bursztynian, inne glikokortykosteroidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W przypadkach ciężkich zakażeń, podanie produktu Meprelon jest wskazane tylko z jednoczesnym stosowaniem specyficznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego.

W poniższych chorobach leczenie produktem Meprelon należy rozpoczynać jedynie po starannej analizie korzyści i ryzyka oraz, o ile to potrzebne, z zastosowaniem celowanego leczenia przeciwdrobnoustrojowego:

- ostre zakażenia wirusowe (np. półpasiec, opryszczka, ospa wietrzna, opryszczkowe zapalenie rogówki),
- przewlekłe czynne zapalenie wątroby z dodatnim wynikiem testu na obecność HBsAg,
- około 8 tygodni przed i do 2 tygodni po szczepieniu ochronnym z użyciem żywych szczepionek,
- układowe grzybice i zarażenia pasożytnicze (np. amebioza, zarażenia nicieniami),
- choroba Heinego-Medina,
- zajęcie węzłów chłonnych po szczepieniu przeciw gruźlicy,
- ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne,
- gruźlica w wywiadzie (uwaga na reaktywację!). Produkt wolno stosować tylko jednocześnie z lekami chroniącymi przed gruźlicą oraz pod ścisłym nadzorem klinicznym.

Dodatkowe informacje dotyczące krótkotrwałego leczenia w zaostrzeniach stwardnienia rozsianego: Przed rozpoczęciem podawania leku poprzez infuzję, należy wykluczyć występowanie zakażenia, a zastosowanie leku powinno być poddane uważnej ocenie pod kątem korzyści i ryzyka.

Biorąc pod uwagę znany profil działań niepożądanych, zaleca się podanie pierwszej dawki w szpitalu.

Ponadto w poniższych przypadkach leczenie produktem Meprelon należy rozpoczynać jedynie po starannej analizie korzyści i ryzyka oraz, o ile to potrzebne, z zastosowaniem odpowiedniego leczenia:

- owrzodzenie żołądka i jelit,
- ciężka osteoporoza,
- nadciśnienie tętnicze trudne do wyrównania,
- cukrzyca trudna do wyrównania,
- choroby psychiczne (także w wywiadzie),
- jaskra z wąskim i z otwartym kątem przesączania,
- owrzodzenia i uszkodzenia rogówki.

Ze względu na ryzyko perforacji jelit z zapaleniem otrzewnej, produkt Meprelon można stosować tylko po starannej analizie korzyści i ryzyka oraz pod ścisłą kontrolą w następujących przypadkach:

- ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego z ryzykiem perforacji, z ropniami albo ropnymi zapaleniami,
- zapalenie uchyłków jelita,
- przetoki między jelitami (bezpośrednio po zabiegach chirurgicznych).

U pacjentów przyjmujących duże dawki glikokortykosteroidów mogą nie występować objawy przedmiotowe podrażnienia otrzewnej po perforacji żołądka lub jelit.

Podczas leczenia produktem Meprelon należy regularnie monitorować zmiany metaboliczne u chorych na cukrzycę. Należy uwzględnić, że może być wymagane podawanie większej dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Podczas terapii produktem Meprelon u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi.

Po podaniu glikokortykosteroidów zgłaszano przypadki wystąpienia przełomu guza chromochłonnego nadnerczy, który może być śmiertelny. Kortykosteroidy należy podawać wyłącznie pacjentom z podejrzeniem lub zidentyfikowanym guzem chromochłonnym nadnerczy po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkt 4.8).

Należy starannie monitorować pacjentów z ciężką niewydolnością serca, ponieważ może dojść do pogorszenia tego stanu.

Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W związku z tym kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u

których występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub którzy mogą być skłonni do ich występowania.

Podczas stosowania produktu Meprelon może początkowo nastąpić pogorszenie współistniejącej miastonii do wystąpienia przelomu miastenicznego.

Terapia produktem Meprelon może maskować objawy współistniejącego lub rozwijającego się zakażenia, a przez to utrudnić rozpoznanie.

Ze względu na działanie immunosupresyjne, leczenie glikokortykosteroidami może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażenia patogenami, które w innych okolicznościach rzadko wywołują zakażenia (tak zwane patogeny oportunistyczne).

Zasadniczo możliwe jest szczepienie szczepionkami inaktywowanymi. Należy jednak brać pod uwagę, że reakcja odpornościowa, a przez to skuteczność szczepienia, mogą być obniżone podczas stosowania większych dawek kortykosteroidów. Dlatego szczepienie nie jest wskazane u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem większych dawek (z wyjątkiem leczenia substytucyjnego).

W razie podawania dużych dawek należy zapewnić wystarczającą podaż potasu i ograniczone przyjmowanie sodu oraz monitorować stężenia potasu w surowicy krwi.

Niektóre choroby wirusowe (ospa wietrzna, odra) mogą przebiegać szczególnie ciężko, a w niektórych przypadkach nawet zagrażać życiu, u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami. Ryzyko dotyczy zwłaszcza dzieci w stanie immunosupresji oraz pacjentów, u których nie potwierdzono przebytej ospy wietrznej i odry w wywiadzie. W przypadku kontaktu tych pacjentów z osobami chorymi na odrę, ospę wietrzną lub półpasiec podczas terapii produktem Meprelon, należy zastosować leczenie zapobiegawcze, o ile jest to właściwe.

Po rozpoczęciu terapii pulsowej dużymi dawkami metyloprednizolonu (ponad 500 mg) podawanego dożylnie, zgłaszano zaburzenia rytmu serca i (lub) zapaść krążeniową i (lub) zatrzymanie akcji serca, nawet u pacjentów, u których nie rozpoznano chorób serca. Dlatego też zaleca się ścisłą kontrolę lekarską podczas leczenia oraz przez kilka dni po zakończeniu terapii.

Podczas lub po dożylnym podaniu dużych dawek metyloprednizolonu może wystąpić bradykardia, niekoniecznie związana z szybkością lub czasem trwania podawania produktu.

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe: Cykliczne, przerywane podawanie metyloprednizolonu drogą dożylną (zazwyczaj w dawce początkowej wynoszącej  $\geq 1$  g na dobę) może spowodować wywołane przez produkt leczniczy uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Zgłaszano rzadko występujące przypadki hepatotoksyczności. Objawy mogą wystąpić po kilku tygodniach lub później. W większości przypadków zdarzenia niepożądane ustępowały po przerwaniu leczenia. Z tego względu konieczna jest odpowiednia obserwacja (patrz punkt 4.8).

Leczenie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidami może powodować centralną retinopatię surowiczą (chorioretinopatię), co może prowadzić do zaburzeń widzenia, w tym do utraty wzroku. Długotrwałe leczenie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidami może powodować chorioretinopatię również po zastosowaniu małych dawek (patrz punkt 4.8).

Produkt Meprelon jest produktem leczniczym przeznaczonym do krótkotrwałego stosowania. Jeżeli Meprelon nie jest stosowany według zaleceń, ale długotrwałe, należy przestrzegać dalszych ostrzeżeń i środków ostrożności, opisywanych w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających glikokortykosteroidy, przeznaczonych do długotrwałego stosowania.

U dzieci produkt Meprelon należy stosować wyłącznie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na to, że metyloprednizolon może hamować wzrost. Podczas długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami należy regularnie monitorować wzrost dziecka.

Podczas długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami zaleca się regularne kontrole lekarskie (w tym badania okulistyczne co trzy miesiące).

W szczególnych sytuacjach stresu (choroby gorączkowe, wypadek, operacja, poród, itp.) podczas terapii glikokortykosteroidami może być wymagane przejściowe zwiększenie dawki. Ze względu na ewentualne ryzyko w sytuacjach stresu, pacjent przyjmujący produkt długotrwałe powinien otrzymać specjalną kartę identyfikacyjną, informującą o przyjmowaniu glikokortykosteroidów.

W zależności od czasu trwania i dawkowania produktu, można się spodziewać niekorzystnego wpływu na metabolizm wapnia, z tego powodu zaleca się zapobieganie osteoporozie. Dotyczy to szczególnie pacjentów z współistnieniem czynników ryzyka, takich jak obciążenie rodzinne, starszy wiek, okres po menopauzie, niewystarczające spożycie białka i wapnia, palenie dużej ilości tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu i brak wysiłku fizycznego. Zapobieganie obejmuje spożywanie wystarczających ilości wapnia i witaminy D oraz wysiłek fizyczny. W razie współistnienia osteoporozy należy rozważyć przyjmowanie dodatkowego leku.

Po zakończeniu lub przerwaniu długotrwałego leczenia, należy uwzględnić następujące zagrożenia: Nasilenie lub nawrót choroby podstawowej, ostra niewydolność kory nadnerczy (w szczególności w sytuacjach stresu, np. podczas zakażeń, po wypadkach, podczas nasilonego obciążenia fizycznego), zespół z odstawienia po przerwaniu stosowania kortyzonu.

W przypadkach niedoczynności tarczycy lub marskości wątroby mogą być wystarczające względnie małe dawki lub może być konieczne zmniejszenie dawki. Należy zapewnić ścisły nadzór lekarski.

#### *Zaburzenia widzenia*

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Przyjmowanie produktu Meprelon może spowodować wystąpienie dodatnich wyników testów na obecność substancji dopingowych. Poza tym stosowanie produktu Meprelon jako substancji dopingowej może stanowić zagrożenie dla zdrowia.

#### **Meprelon 250 mg**

Produkt Meprelon 250 mg zawiera poniżej 1 mmol (23 mg) sodu na 1 fiolkę, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

#### **Meprelon 1000 mg**

Jedna fiolka produktu Meprelon 1000 mg zawiera 2,9 mmol (67,6 mg) sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną ilością sodu (niska zawartość sodu/chlorku sodu).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Produkty lecznicze hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol i itraconazol:

Może wystąpić nasilenie działania kortykosteroidów.

Inhibitory CYP3A:

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

Diltiazem:

Stężenie metyloprednizolonu w osoczu może ulec zwiększeniu (z powodu zahamowania CYP3A4 i glikoproteiny P). W pierwszym okresie leczenia należy zatem prowadzić dokładną kontrolę lekarską. Może być konieczne dostosowanie dawki metyloprednizolonu.

Estrogeny (np. hamujące owulację):

Może wystąpić nasilenie działania kortykosteroidów.

Produkty lecznicze pobudzające CYP3A4, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, barbituran i prymidon:

Może wystąpić osłabienie działania kortykosteroidów.

Efedryna:

Może nastąpić przyspieszenie metabolizmu glikokortykosteroidów, co może zmniejszyć ich skuteczność.

Glikozydy nasercowe:

Niedobór potasu może nasilać działanie glikozydów.

Leki moczopędne nasilające wydalanie sodu oraz leki przeczyszczające:

Może dojść do nasilenia wydalania potasu.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie prądkowane:

Zwiotczenie mięśni może być wydłużone (patrz punkt 4.8).

Leki przeciwcukrzycowe:

Działanie obniżające stężenie glukozy we krwi może być osłabione.

Pochodne kumaryny:

Działanie antykoagulantów może być osłabione.

Prazykwantel:

Kortykosteroidy mogą obniżać stężenia prazykwantelu we krwi.

Somatotropina:

Działanie somatotropiny, , może być osłabione.

Protyrelina:

Zwiększenie stężenia TSH po podaniu protyreliny może być obniżone.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne/przeciwreumatyczne, salicylany i indometacyna:

Może nastąpić zwiększenie ryzyka owrzodzeń i krwawień z przewodu pokarmowego.

Atropina, inne leki antycholinergiczne:

Możliwe jest dodatkowe zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas równoczesnego podawania produktu Meprelon.

#### Chlorochina, hydroksychlorochina, meflochina:

Istnieje zwiększone ryzyko miopatii i kardiomiopatii.

#### Cyklosporyna:

Stężenia cyklosporyny we krwi mogą być zwiększone: Istnieje zwiększone ryzyko drgawek mózgowych.

#### Inhibitory konwertazy angiotensyny:

Zwiększone ryzyko zmian morfologii krwi.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Reakcje skórne w testach alergicznych mogą być zahamowane.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Podczas ciąży, szczególnie w okresie pierwszych trzech miesięcy, leczenie należy rozpocząć po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania metyloprednizolonu podczas ciąży są niewystarczające.

W badaniach na zwierzętach metyloprednizolon powodował rozszczenie podniebienia (patrz punkt 5.3). Rozważa się możliwość zwiększenia ryzyka rozwoju rozszczenia ust u płodów ludzkich, spowodowanego podawaniem glikokortykosteroidów podczas pierwszego trymestru ciąży. W razie długotrwałego leczenia nie można wykluczyć zaburzeń wzrostu wewnątrzmacicznego. Leczenie pod koniec ciąży może prowadzić do zaniku nadnerczy u płodów, co z kolei może wymagać leczenia substytucyjnego ze stopniowym zmniejszaniem dawki u noworodków.

#### Karmienie piersią

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka kobiecego w małych ilościach. Zwykle ekspozycja noworodka odpowiada poniżej jednej setnej dawki w krążeniu układowym u matki karmiącej piersią. Podczas stosowania większych dawek albo długotrwałego leczenia należy unikać karmienia piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas leczenia produktem Meprelon pewne działania niepożądane, takie jak pogorszenie ostrości wzroku (z powodu zaćmy lub zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego), zawroty głowy lub bóle głowy mogą w rzadkich przypadkach upośledzać zdolność, na przykład do udziału w ruchu drogowym lub obsługiwanie maszyn, jak również wykonywania czynności bez bezpiecznego umocowania.

### **4.8 Działania niepożądane**

Poniższe działania niepożądane zostały wymienione bez uwzględnienia częstości występowania. Częstość nie mogła zostać obliczona na podstawie danych.

W zależności od czasu trwania leczenia i dawki mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Leukocytoza (początkowo, odwracalna w przebiegu leczenia), limfopenia, eozynopenia, polyglobulia, trombocytopenia skłonność do trombozy.

#### Zaburzenia układu immunologicznego



Ciężkie reakcje anafilaktyczne z zapascią krążeniową, zatrzymaniem akcji serca, zaburzeniami rytmu serca, skurczem oskrzeli i (lub) obniżeniem/podwyższeniem ciśnienia tętniczego krwi.

Ze względu na to, że produkt Meprelon może powodować reakcje alergiczne, prowadzące nawet do wstrząsu anafilaktycznego, u pacjentów ze skazą alergiczną (np. astmą oskrzelową), należy zapewnić łatwą dostępność leków do terapii ratunkowej (np. adrenalina, wlew, sztuczna wentylacja).

Oslabienie obrony immunologicznej ze zwiększeniem ryzyka zakażenia (niektóre choroby wirusowe, takie jak ospa wietrzna, opryszczka albo – podczas wirerii – półpasiec, mogą mieć ciężki przebieg, nawet prowadzący do zgonu), maskowanie zakażeń, ujawnienie zakażeń utajonych, reakcje alergiczne.

#### Zaburzenia endokrynologiczne

Przełom guza chromochłonnego nadnerczy (patrz punkt 4.4), zahamowanie czynności nadnerczy lub ich zanik i wywołanie zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, otyłość tułowia i nadmiar płynów ustrojowych), zahamowanie wzrostu dzieci, zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (brak miesiączki, hirsutyzm, zaburzenia wzrodu).

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Lipomatoza nadtwardówkowa, nasierdzia lub śródpiersia.

Zatrzymanie sodu, któremu towarzyszą obrzęki, zwiększenie wydalania potasu, któremu może towarzyszyć hipokaliemia (należy zwrócić uwagę na ryzyko zaburzeń rytmu), obniżenie tolerancji glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia, nasilenie rozkładu białka.

#### Zaburzenia psychiczne

Ciężkie depresje, drażliwość, zmiany osobowości, zmiany nastroju, euforia, zwiększenie motywacji i apetytu, psychozy, zaburzenia snu.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Rzekomy guz mózgu (szczególnie u dzieci), pojawienie się objawów ukrytej padaczki i zwiększenie skłonności do drgawek w padaczce z objawami, zawroty głowy, bóle głowy.

#### Zaburzenia oka

Zaćma (szczególnie zaćma tylna podtorebkowa), jaskra, centralna retinopatia surowicza (see section 4.4), pogorszenie objawów wrzodu rogówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych zapaleń oka, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.).

#### Zaburzenia serca

Zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie akcji serca, nasilenie się zastoju w płucach w przebiegu niewydolności lewokomorowej.

#### Zaburzenia naczyniowe

Zapaść naczyniowa, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie ryzyka miażdżycy i zakrzepicy, zdarzenia zakrzepowe, zapalenie naczyń (także jako zespół z odstawienia po długotrwałym leczeniu).

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Wrzody żołądka i jelit z ryzykiem perforacji (na przykład z zapaleniem otrzewnej), krwawienie z żołądka lub jelit, zapalenie trzustki, dolegliwości w nadbrzuszu.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, uszkodzenie wątroby z zastojem żółci i uszkodzenie komórek wątroby, w tym ostra niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Czerwone rozstępy, zanik, teleangiektazja, zwiększona łamliwość naczyń włosowatych, wybroczyny, krwawienie skórne na pewnym obszarze, wylewy krwi, nadmierne owłosienie, trądzik steroidowy,

opóźnienie gojenia się ran, zapalenie skóry (wokół ust) podobne do trądzika różowatego, zmiany pigmentacji skóry, reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypki wywołane przez leki.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zanik i osłabienie mięśni, w przypadku miastonii odwracalne zwiększenie osłabienia mięśni skutkujące wystąpieniem przełomu miastenicznego, wywołanie ostrej miopatii w przypadku równoczesnego podawania niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe (patrz również punkt 4.5), osteoporoza (zależna od dawki, możliwa także podczas krótkotrwałego stosowania), w ciężkich przypadkach prowadząca do ryzyka złamań kości, jałowe martwice kości (głowy kości ramiennej i głowy kości udowej), zerwanie ścięgna.

Zbyt szybkie zmniejszanie dawki po długotrwałym leczeniu może powodować dolegliwości, takie jak ból mięśni i stawów.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Wstrzyknięcie w tkankę tłuszczową może powodować miejscowy zanik tkanki tłuszczowej.

#### Badania diagnostyczne

Zwiększenie masy ciała.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znany żaden przypadek zatrucia produktem Meprelon. Ze względu na jego właściwości dotyczące ostrej toksyczności nie należy się spodziewać wystąpienia zatrucia. Jednakże, w bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić ostre reakcje nadwrażliwości, podobnie jak w przypadku innych glikokortykosteroidów, w niektórych przypadkach prowadzące nawet do wstrząsu. W takim przypadku należy natychmiast podjąć czynności ratunkowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy do stosowania układowego, glikokortykosteroidy  
kod ATC: H02AB04

Metylprednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego.

W zależności od dawki, metyloprednizolon ma wpływ na metabolizm prawie wszystkich tkanek. Pod względem fizjologii, działanie to ma podstawowe znaczenie dla utrzymania homeostazy organizmu w spoczynku oraz podczas wysiłku, jak również w regulowaniu aktywności układu immunologicznego.

W razie niedorozwoju lub niewydolności kory nadnerczy, metyloprednizolon podawany w dawkach fizjologicznych może zastąpić endogeny hydrokortyzon. W takiej sytuacji ma on wpływ na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów w równowadze metabolicznej. Pod względem dawki i działania, 8 mg metyloprednizolonu jest równoważne 40 mg hydrokortyzonu. Metyloprednizolon praktycznie nie ma działania mineralokortykotropowego, dlatego w razie niedorozwoju kory nadnerczy podczas leczenia substytucyjnego należy dodatkowo podawać mineralokortykosteroid.

W razie wrodzonego przerostu nadnerczy metyloprednizolon zastępuje kortyzol, którego brakuje z powodu niedoboru enzymu oraz hamuje zwiększone wydzielanie kortykotropiny w przysadce mózgowej, jak również androgenów w korze nadnerczy. Jeżeli niedobór enzymatyczny dotyczy również syntezy mineralokortykosteroidów, należy dodatkowo stosować substytucyjnie mineralokortykosteroid.

W dawkach większych od wymaganych w leczeniu substytucyjnym metyloprednizolon ma szybkie działanie przeciwzapalne (przeciwwysięgkowe i przeciwproliferacyjne) oraz ma opóźnione działanie immunosupresyjne. Obejmuje ono hamowanie chemotaksji i aktywności komórek układu immunologicznego, jak również uwalniania i działania mediatorów reakcji zapalnej i immunologicznej, np. enzymów lizosomalnych, prostaglandyn i leukotrienów.

W zaostrzeniach stwardnienia rozsianego zahamowaniu ulega także uwalnianie innych mediatorów prozapalnych odpowiedzi humoralnej (takich jak cytokiny, przeciwciała, tlenek azotu) oraz zapoczątkowana zostaje programowana śmierć komórek objętych chorobotwórczym procesem zapalnym. Dodatkowo następuje przemijające zmniejszenie ostrego zaburzenia czynności bariery krew-mózg.

W przypadku zwężenia oskrzeli, może on nasilać działanie beta-adrenomimetyków o działaniu rozszerzającym oskrzela (działanie permissywne).

Długotrwałe leczenie z użyciem dużych dawek powoduje involucję układu immunologicznego i kory nadnerczy.

Działanie mineralokortykotropowe, które z pewnością występuje po podaniu hydrokortyzonu i które nadal można wykryć w przypadku prednizolonu, praktycznie nie istnieje po podaniu metyloprednizolonu. Oznacza to, że stężenia elektrolitów w surowicy krwi pozostają prawie stałe i w zakresie wartości prawidłowych nawet podczas podawania produktu Meprelon w dużych dawkach.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po wstrzyknięciu dożylnym produktu Meprelon, substancja czynna – metyloprednizolon jest szybko uwalniana z estru; jej część jest natychmiast dostępna biologicznie.

Okres półtrwania metyloprednizolonu w surowicy krwi wynosi około 2 – 3 godzin. Niezależnie od dawki, 77% jest wiązane z białkiem, wyłącznie z albuminą, a nie z transkortyną.

Metyloprednizolon jest metabolizowany głównie w wątrobie. Metabolity (związki 11- keto- i 20- hydrokso-) są nieczynne hormonalnie i są wydalane głównie przez nerki. W ciągu 10 godzin około 85% podanej dawki można wykryć w moczu, a około 10% w stolcu. Około 3% uwolnionego metyloprednizolonu jest wydalane przez nerki w postaci niezmięnionej. W przypadku zaburzenia czynności nerek metabolizm metyloprednizolonu nie jest zaburzony. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Czas trwania działania utrzymuje się dłużej niż czas obecności w surowicy krwi. W zakresie średnich dawek wynosi on od 12 do 36 godzin.

*Przenikanie przez łożysko:*

Podobnie jak wszystkie kortykosteroidy, metyloprednizolon może przenikać przez łożysko.

### Dostępność biologiczna

Po wstrzyknięciu produktu Meprelon, 11% wodorobursztynianu metyloprednizolonu jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu. Dostępność biologiczna substancji czynnej wynosi zatem 89%.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Toksyczność ostra

Nie przeprowadzono badań dotyczących objawów ostrego zatrucia u ludzi. W badaniach na zwierzętach produkt Meprelon wykazywał małą toksyczność nawet po wstrzyknięciu dożylnym. Ostra LD50 po podaniu dożylnym wynosiła do 650 i 770 mg na 1 kg masy ciała, odpowiednio u szczurów i myszy.

### Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach obserwowano polycytemię, limfopenię, zanik grasicy i kory nadnerczy oraz zwiększenie gromadzenia glikogenu w wątrobie, jako następstwa działania farmakodynamicznego.

Po przewlekłym leczeniu dużymi dawkami (3 i 10 mg/kg masy ciała na dobę) obserwowano osłabienie odporności na zakażenia, zmniejszenie aktywności szpiku kostnego, zanik mięśni szkieletowych, wpływ na masę jąder i jajników (u psów: zmniejszenie masy jąder; u szczurów: zwiększenie masy jąder i jajników) oraz zmniejszenie masy gruczołu krokowego (u psów) oraz pęcherzyków nasiennych (u szczurów), nadmierne pragnienie, biegunkę i ogólne pogorszenie stanu ogólnego.

### Potencjalne działanie mutagenne i rakotwórcze

Nie przeprowadzono szeroko zakrojonego testu działania mutagennego metyloprednizolonu. Wynik testu Amesa był ujemny. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z długim okresem obserwacji, dotyczących działania rakotwórczego metyloprednizolonu.

### Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

W badaniach na zwierzętach metyloprednizolon powoduje rozszczepienie podniebienia u myszy. U szczurów i królików nie obserwowano takich wad.

W badaniach na zwierzętach glikokortykosteroidy powodowały wewnątrzmaciczne zaburzenia wzrostu. Nie można wykluczyć podobnego działania u ludzi po długotrwałym leczeniu w okresie ciąży.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Disodu fosforan dwuwodny

Woda do wstrzykiwań jako rozpuszczalnik.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Mieszaniny produktu Meprelon i roztworów do infuzji o pH 5,6 lub poniżej mogą powodować mętnienie lub wytrącanie. Po zmieszaniu roztworów zawierających wapń z produktem Meprelon w zakresie obojętnym i zasadowym powstaje osad fosforanu wapnia.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

Tylko do jednorazowego użycia! Usunąć pozostałe ilości produktu po otwarciu fiolki.

Zweryfikowano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w 25°C po sporządzeniu roztworu z wodą do wstrzykiwań oraz przez 8 godzin w 25°C po rozcieńczeniu 5% (50 mg/ml) roztworem glukozy do wstrzykiwań, 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań oraz roztworem Ringera.

Z przyczyn mikrobiologicznych przygotowany roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór gotowy do użycia nie jest podawany natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania, które prawidłowo nie mogą być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, jeśli przygotowanie roztworu odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych jałowych warunkach.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Informacje dotyczące warunków przechowywania po przygotowaniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

##### **Meprelon 250 mg**

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenową nakładką (*typu flip top*). Każda fiolka zawiera 250 mg metyloprednizolonu.

Ampułki OPC (*One-point-cut*) z bezbarwnego szkła typu I. Każda ampłka zawiera 5 ml wody do wstrzykiwań.

1 fiolka z proszkiem, zawierająca 250 mg metyloprednizolonu i 1 ampłka z 5 ml rozpuszczalnika  
3 fiolki z proszkiem, zawierające po 250 mg metyloprednizolonu i 3 ampłki po 5 ml rozpuszczalnika  
5 fiolek z proszkiem, zawierających po 250 mg metyloprednizolonu i 5 ampłek po 5 ml rozpuszczalnika  
10 fiolek z proszkiem, zawierających po 250 mg metyloprednizolonu i 10 ampłek po 5 ml rozpuszczalnika

##### **Meprelon 1000 mg**

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenową nakładką (*typu flip top*). Każda fiolka zawiera 1000 mg metyloprednizolonu.

Ampułki OPC (*One-point-cut*) z bezbarwnego szkła typu I. Każda ampłka zawiera 10 ml wody do wstrzykiwań.

1 fiolka z proszkiem, zawierająca 1000 mg metyloprednizolonu i 1 ampłka z 10 ml rozpuszczalnika  
3 fiolki z proszkiem, zawierające po 1000 mg metyloprednizolonu i 3 ampłki po 10 ml rozpuszczalnika  
5 fiolek z proszkiem, zawierających po 1000 mg metyloprednizolonu i 5 ampłek po 10 ml rozpuszczalnika  
10 fiolek z proszkiem, zawierających po 1000 mg metyloprednizolonu i 10 ampłek po 10 ml rozpuszczalnika

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### Przygotowanie roztworu do wstrzykiwań

W celu przygotowania gotowego do użycia roztworu do wstrzykiwań, należy wstrzyknąć załączony rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań) do fiolki z proszkiem bezpośrednio przed użyciem i delikatnie wstrząsnąć do rozpuszczenia.

### Przygotowanie roztworu do wlewu

W celu przygotowania infuzji (wlewu) produkt leczniczy należy najpierw rozpuścić w warunkach aseptycznych zgodnie z powyższą instrukcją, a następnie zmieszać z 5% roztworem glukozy, 0,9% roztworem chlorku sodowego lub roztworem Ringera. Roztwory lub mieszanki należy przygotowywać w warunkach pozbawionych drobnoustrojów.

Roztwory do wstrzykiwań i infuzji należy podawać w warunkach ściśle aseptycznych.

Należy unikać podawania razem z innymi lekami wymieszanymi w strzykawce, ponieważ w przeciwnym razie mogłoby dojść do wytrącania się. (patrz punkt 6.2). Z tego samego powodu produktu leczniczego Meprelon nie należy dodawać do roztworów do infuzji (wlewów) innych niż wyszczególnione, ani wstrzykiwać do przewodu do infuzji (wlewu).

Roztwór do wstrzykiwań musi być podany w ciągu 24 godzin od rozpuszczenia proszku w wodzie do wstrzykiwań. Roztwór do infuzji przygotowany ze zmieszania produktu leczniczego Meprelon z 5% roztworem glukozy, 0,9% roztworem chlorku sodu lub roztworem Ringera musi być podany w ciągu 8 godzin (patrz punkt 6.3).

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy obejrzeć przed użyciem. Należy stosować wyłącznie przejrzyste roztwory bez widocznych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

SUN-FARM Sp. z o.o.  
ul. Dolna 21  
05-092 Łomianki

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 19662  
19663

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

30/01/2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06.2017