

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DEPO-MEDROL 40 mg/ml
injekčná suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: metylprednizolónacetát
1 ml injekčnej suspenzie obsahuje 40 mg metylprednizolónacetátu (čo zodpovedá 36,4 mg metylprednizolónu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia

Sterilná, biela vodná suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

A. INTRAMUSKULÁRNE PODÁVANIE

Ak nie je možná perorálna liečba a tento liek je vhodný na liečbu daného stavu, intramuskulárne použitie DEPO-MEDROLU 40 mg/ml je indikované v nasledovných stavoch:

1. Endokrinné poruchy

Primárna alebo sekundárna adrenokortikálna nedostatočnosť (hydrokortizón alebo kortizón je liekom prvého výberu. Syntetické analógy sa môžu použiť podľa možnosti s mineralokortikoidmi; suplementácia mineralokortikoidov je obzvlášť dôležitá u detí).

Akútna adrenokortikálna nedostatočnosť (hydrokortizón alebo kortizón je liekom prvého výberu.

Pri použití syntetických analógov môže byť potrebná suplementácia mineralokortikoidmi).

Kongenitálna adrenálna hyperplázia

Hyperkalciémia spojená s rakovinou

Nehnisavá tyreoiditída

2. Reumatické ochorenia

Ako adjuvantná liečba na krátkodobé podávanie (pomoc pacientovi prekonať akútny stav alebo exacerbáciu choroby) pri:

- posttraumatickej osteoartróze
- epikondylitíde
- synovitíde pri osteoartróze

- akútnej nešpecifickej tenosynovitíde
- reumatoidnej artritíde vrátane juvenilnej reumatoidnej artritídy (pri vybraných prípadoch môže byť potrebná nízкодávková udržiavacia terapia)
- psoriatickej artritíde
- akútnej dnavej artritíde
- ankylozujúcej spondylitíde

3. **Kolagénové ochorenia**

Počas exacerbácie choroby alebo ako udržiavacia liečba vo vybraných prípadoch:

- systémový lupus erythematosus
- systémová dermatomyozitída (polymyozitída)
- akútna reumatická karditída

4. **Dermatologické ochorenia**

- pemfigus
- závažná forma multiformného erytému (Stevensov-Johnsonov syndróm)
- exfoliatívna dermatitída
- mycosis fungoides
- herpetiformná bulózna dermatitída
- závažná forma psoriázy
- závažná forma seboroickej dermatitídy

5. **Alergické stavy**

Liečba závažných alebo nezvládnuteľných alergických stavov nereagujúcich na bežnú terapiu pri:

- bronchiálnej astme
- kontaktnej dermatitíde
- atopickej dermatitíde
- sérovej chorobe
- reakciách z precitlivenosti na lieky
- žihľavkových reakciách na transfúziu
- akútnom neinfekčnom laryngeálnom edéme (adrenalin je liek prvej voľby)

6. **Očné ochorenia**

Závažné akútne a chronické alergické zápalové procesy oka, ako:

- herpes zoster ophthalmicus
- iritída, iridocyklitída
- chorioretinitída
- difúzna posteriórna uveitída
- optická neuritída
- reakcie z precitlivenosti na lieky
- zápaly predného segmentu oka
- alergická konjunktivitída

7. **Gastrointestinálne ochorenia**

Pomoc pacientovi prekonať kritické obdobie ochorenia pri:

- ulceróznej kolitíde (systémová terapia)
- Crohnovej chorobe (systémová terapia)

8. **Respiračné ochorenia**

- symptomatická pľúcna sarkoidóza

- berylióza
- prudká alebo rozptýlená pľúcna tuberkulóza, ak sa súbežne použije vhodná antituberkulózna chemoterapia
- Löfflerov syndróm neliečiteľný inými spôsobmi
- aspiračná pneumónia

9. Hematologické poruchy

- získaná (autoimunitná) hemolytická anémia
- sekundárna trombocytopénia u dospelých
- erytroblastopénia (RBC anémia)
- kongenitálna (erytroidná) hypoplastická anémia

10. Onkologické ochorenia

Paliatívna liečba :

- leukémie a lymfómov
- akútnej leukémie u detí

11. Edematózne stavy

- na vyvolanie diurézy alebo remisie proteinúrie pri nefrotickom syndróme idiopatického typu bez urémie alebo následkom lupus erythematosus.

12. Rôzne

- tuberkulóza meningitída so subarachnoidálnym blokom alebo hroziacim blokom, keď sa súbežne použije s vhodnou protituberkulóznou chemoterapiou
- trichinóza s neurologickým alebo myokardiálnym poškodením

**B. INTRASYNÓVIÁLNE, PERIARTIKULÁRNE, INTRABURZÁLNE PODÁVANIE
ALEBO PODÁVANIE DO MÄKKÝCH TKANÍV (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia
pri používaní)**

DEPO-MEDROL sa indikuje ako krátkodobá prídavná terapia (pomoc pacientovi prekonať akútny alebo zhoršený stav) pri:

- synovitíde pri osteoartróze
- reumatoidnej artritíde
- akútnej a subakútnej burzitíde
- akútnej dnavej artritíde
- epikondylitíde
- akútnej nešpecifickej tendosynovitíde
- posttraumatickej osteoartróze

C. INTRALÉZIOVÉ PODÁVANIE

DEPO-MEDROL sa indikuje na intraléziové použitie pri nasledovných stavoch:

- keloidy
- lokalizované hypertrofické, infiltrované, zápalové lézie: lichen planus, psoriatické plaky, granuloma annulare a lichen simplex chronicus (neurodermatitída)
- diskoidný lupus erythematosus
- alopecia areata
- diabetická necrobiosis lipoidica

DEPO-MEDROL môže byť taktiež vhodný pri cystických tumoroch, buď na aponeurózach alebo na šľachách (gangliá).

D. INTRAREKTÁLNA INSTILÁCIA

- Ulcerózna kolitída

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

INTRAMUSKULÁRNE PODÁVANIE - SYSTÉMOVÝ ÚČINOK

Intramuskulárne dávkovanie sa líši podľa stavu ochorenia. Ak sa vyžaduje prolongovaný účinok, týždenná dávka sa vypočíta vynásobením dennej perorálnej dávky siedmimi a podá sa ako intramuskulárna jednorazová injekcia.

Dávka sa musí individualizovať podľa závažnosti ochorenia a odpovede pacienta. Vo všeobecnosti trvanie liečby má byť čo najkratšie. Lekársky dohľad je nevyhnutný.

Hormonálna liečba je prídavná a nie je náhradou za bežnú terapiu. Ak sa liek užíva dlhšie než niekoľko dní, dávka sa musí znižovať alebo prerušiť postupne. Ak sa dlhodobá liečba preruší, odporúča sa dôkladný lekársky dohľad. Závažnosť ochorenia, prognóza, predpokladané trvanie ochorenia a reakcia pacienta na liek sú primárnymi faktormi pri stanovení dávkovania. Ak pri chronickom stave nastane obdobie spontánnej remisie, liečba sa má prerušiť. Bežné laboratórne vyšetrenia, ako sú analýza moču, stanovenie cukru v krvi dve hodiny po jedle, meranie krvného tlaku a telesnej hmotnosti, röntgen hrudníka sa majú počas dlhodobej terapie robiť v pravidelných intervaloch. Gastrointestinálna röntgenová snímka sa vyžaduje u pacientov s vredom v anamnéze alebo významnou dyspepsiou.

U pacientov s adrenogenitálnym syndrómom môže byť dostatočná jednorazová intramuskulárna injekcia 40 mg každé dva týždne. Na udržiavanie pacientov s reumatoidnou artritídou sa týždenná intramuskulárna dávka pohybuje od 40 do 120 mg. Zvyčajná dávka pre pacientov s dermatologickými léziami je pri systémovej kortikoidnej terapii 40 až 120 mg metylprednizolónacetátu podávaná intramuskulárne v týždenných intervaloch počas jedného až štyroch týždňov. Pri akútnej závažnej dermatitíde spôsobenej jedovatým brečtanom sa úľava dostaví do 8 až 12 hodín po intramuskulárnom podaní jednorazovej dávky 80 až 120 mg. Pri chronickej kontaktnej dermatitíde sú potrebné opakované injekcie v 5 až 10 denných intervaloch. U seborickej dermatitídy môže byť na kontrolu stavu dostatočná týždenná dávka 80 mg.

Po intramuskulárnom podaní 80 až 120 mg astmatickým pacientom môže dôjsť do 6 až 48 hodín k úľave, ktorá pretrváva niekoľko dní až dva týždne.

Ak sa pridružia k liečenému stavu príznaky stresu, dávka suspenzie sa má zvýšiť. Ak sa vyžaduje rýchly hormonálny účinok s maximálnou intenzitou, indikuje sa intravenózne podanie vysoko rozpustnej sodnej soli metylprednizolónsukcinátu.

PODÁVANIE PRE LOKÁLNY ÚČINOK

Terapia metylprednizolónacetátom nenahradzuje potrebu bežne používaných opatrení. Hoci táto metóda liečby zlepšuje symptómy, nie je v žiadnom prípade liekom a hormón nemá vplyv na príčinu zápalu.

1. Reumatoidná artritída a osteoartritída

Dávka na intraartikulárne podávanie závisí od veľkosti kĺbu a líši sa podľa závažnosti stavu jednotlivých pacientov. Pri chronických prípadoch sa môžu injekcie opakovať v intervaloch od jedného do piatich a viac týždňov v závislosti od stupňa úľavy po prvej injekcii. Dávky v nasledovnej tabuľke sú uvedené ako všeobecná pomôcka:

Tabuľka 1. Všeobecný návod na dávkovanie:

Veľkosť kĺbu	Príklady	Rozsah dávkovania
Veľký	Kolená Členky Ramená	20 až 80 mg
Stredný	Lakte Zápästia	10 až 40 mg
Malý	Metakarpofalangeálny Interfalangeálny Sternoklavikulárny Akromioklavikulárny	4 až 10 mg

Odporúča sa, aby sa pred intraartikulárnou injekciou vyšetrila anatómia kĺbu. Aby sa dosiahol úplný protizápalový účinok, je dôležité zaviesť injekciu do synoviálneho priestoru. Rovnakou sterilnou technikou ako pri lumbálnej punkcii sa sterilná 20 až 24 kalibrovaná ihla (na suchej injekčnej striekačke) rýchlo zavedie do synoviálnej dutiny. Prokaínová infiltrácia je voliteľná. Aspirácia niekoľkých kvapiek kĺbovej tekutiny je dôkazom toho, že ihla prenikla do kĺbového priestoru.

Miesto vpichu pri každom kĺbe sa stanoví v mieste, kde je synoviálna dutina najbližšie k povrchu a bez veľkých ciev a nervov. Po zavedení ihly sa injekčná striekačka odstráni a nahradí sa druhou obsahujúcou požadované množstvo metylprednizolónacetátu. Piest sa potom mierne povytiahne, aby sa odsala synoviálna kvapalina, čím sa presvedčíme, že ihla je stále v synoviálnom priestore. Po injekcii sa kĺb jemne niekoľkokrát pohýbe, aby došlo k zmiešaniu synoviálnej kvapaliny so suspenziou. Miesto sa potom prekryje malým sterilným obväzom.

Vhodné miesta pre intraartikulárnu injekciu sú koleno, zápästie, členok, lakeť, rameno, falangeálne a bedrové kĺby. Keďže sa občas objavia ťažkosti pri vpichu do bedrového kĺbu, musí sa postupovať s opatrnosťou, aby sa vyhlo veľkým krvným cievam v tejto oblasti. Kĺby nevhodné na podávanie injekcií sú tie, ktoré sú anatomicky neprístupné ako spinálne a krížovodriekové kĺby, ktoré nemajú synoviálny priestor. Zlyhanie liečby je najčastejšie výsledkom nedostatočného vstupu do kĺbového priestoru. Žiadna alebo malá úľava sa dosiahne po injekcii do okolitých tkanív. Ak dôjde k zlyhaniu vtedy, i keď sa injekcia aplikuje do synoviálneho priestoru, o čom svedčí odsatá tekutina, sú opakované injekcie zväčša bezvýznamné.

Lokálna terapia nemení prebiehajúci chorobný proces, a vždy keď je to možné, sa má použiť komplexná terapia vrátane fyzioterapie a ortopedickej korekcie.

Následne po intraartikulárnej liečbe kortikosteroidmi je potrebné vyhnúť sa preťažovaniu kĺbu, v ktorom sa dosiahla symptomatická úľava. Zanedbanie tohto opatrenia môže spôsobiť zvýšené poškodenie kĺbu, ktoré bude nepomerne vyššie ako pozitívny účinok steroidov.

Nestabilné kĺby sa nemajú injikovať. Opakované intraartikulárne injekcie môžu v niektorých prípadoch spôsobiť instabilitu kĺbu. Vo vybraných prípadoch je vhodné RTG sledovanie na zistenie prípadného zhoršenia stavu.

V prípade, že sa pred injekciou metylprednizolónacetátu aplikuje lokálna anestéza, je potrebné dodržať všetky opatrenia uvedené v príbalovom letáku lokálneho anestetika.

2. Burzitída

Oblasť okolo injekčného miesta sa pripraví sterilným spôsobom a opuch sa potrie 1 % roztokom prokaíniumchloridu. Ihla kalibru 20 – 24 pripojená k suchej injekčnej striekačke sa vpichne do burzy a tekutina sa odsaje. Ihla sa ponechá na mieste a odsávací injekčná striekačka sa vymení za malú injekčnú striekačku obsahujúcu požadovanú dávku. Po injekcii sa ihla vyberie a použije sa malý obväz.

3. Rôzne: ganglion, tendinitída, epikondylitída

Pri liečbe stavov ako sú tendinitída alebo tenosynovitída, sa musí postupovať s opatnosťou, aby sa suspenzia aplikovala radšej do puzdra šľachy ako do väzivových tkanív. Šľachu možno priamo nahmatať pri napnutí. Pri liečbe stavov ako epikondylitída sa má oblasť najväčšej bolestivosti a citlivosti pozorne vymedziť a infiltrovať suspenziu do tejto oblasti. Pri gangliách puzdra šľachy sa suspenzia aplikuje priamo do cysty. V mnohých prípadoch jedna injekcia spôsobí výrazný pokles veľkosti cystického tumoru, prípadne jeho zmiznutie.

Dávka pri liečbe rôznych stavov šľachových alebo väčkových štruktúr vyššie uvedených v texte sa mení v závislosti od liečeného stavu a je v rozsahu od 4 do 30 mg. Pri recidivujúcich alebo chronických stavoch môže byť nutné opakované podanie injekcie. Pri každom injekčnom podaní sa musia dodržať sterilné opatrenia.

4. Injekcie na lokálny účinok u dermatologických stavov

Po vyčistení vhodným antiseptikom ako 70 % alkohol, 20 až 60 mg suspenzie sa aplikuje do lézie. V prípade veľkých lézií môže byť nutné rozdelenie dávky v rozsahu od 20 do 40 mg vo forme opakovaných lokálnych injekcií. Musí sa postupovať s opatnosťou, aby sa pri injekcii vyhlo zblednutiu povrchu, nakoľko po ňom môže nasledovať mierne odlupovanie kože. Zvyčajne sa aplikuje jedna až štyri injekcie a intervaly medzi injekciami sa líšia podľa druhu lézie a trvania zlepšenia po prvej injekcii.

INTRAREKTÁLNE PODÁVANIE

Metylprednizolónacetát v dávkach od 40 do 120 mg podávaných formou retenčného klystíru alebo kontinuálnou infúziou tri až sedemkrát týždenne počas dvoch alebo viac týždňov sa ukázal byť užitočným prídavkom k liečbe niektorých pacientov s ulceróznou kolitídou. Mnohí pacienti môžu byť liečení 40 mg metylprednizolónacetátu podávaného v 30 až 300 ml vody. Samozrejme sa musia zabezpečiť aj iné terapeutické opatrenia.

Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek

Kortikosteroidy sa majú používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek, pričom sa odporúča následné monitorovanie pacienta. Pri poruche funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

U detí je odporúčaná dávka znížená, ale dávkovanie sa má riadiť viac závažnosťou stavu ochorenia než striktným dodržiavaním koeficientu určeného vekom alebo telesnou hmotnosťou.

4.3 Kontraindikácie

Metylprednizolónacetát je kontraindikovaný:

- pri precitlivenosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- na intratekálne podanie,
- na intravenózne podanie,
- na epidurálne podanie,
- na intranazálne a intraokulárne podanie a rôzne iné miesta podania (koža lebky, orofarynx, sfenopalatinálny ganglion),

- v prípade výskytu akútnych infekcií nekontrolovaných vhodnou antimikrobiálnou liečbou,
- u pacientov liečených imunosupresívnymi dávkami kortikosteroidov je kontraindikované podanie živých alebo živých atenuovaných vakcín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Forma obsahujúca chlorid myristyl- γ -picolínu (MGPC)

Tento produkt nie je vhodný na viacnásobné použitie. Po podaní potrebnej dávky, je potrebné zvyšok suspenzie znehodnotiť.

Hoci kryštály adrenálnych steroidov v derme potláčajú zápalové reakcie, ich prítomnosť môže vyvolať dezintegráciu bunkových súčastí a fyzikálno-chemické zmeny v základnej vrstve spojivového tkaniva. Nie často vyskytujúce sa zmeny v dermálnej a subdermálnej vrstve môžu zapríčiniť prehlbenie kože v mieste vpichu. K úplnej regenerácii obyčajne dochádza v priebehu niekoľkých mesiacov alebo potom, čo sa kryštály adrenálnych steroidov vstrebajú.

Aby sa minimalizoval výskyt dermálnej a subdermálnej atrofie, musí sa postupovať s opatrnosťou, aby sa neprekročili odporúčané injekčné dávky. Viacnásobné malé injekcie do oblasti lézie sa majú aplikovať vždy, keď je to možné. Techniky intraartikulárneho a intramuskulárneho podávania majú zahŕňať opatrenia proti aplikácii alebo úniku lieku do kože. Injekcia do deltového svalu sa má vylúčiť vzhľadom na vysoký výskyt subkutánnej atrofie.

Metylprednizolónacetát sa nemá podávať žiadnym iným spôsobom, ako je uvedené v časti 4.1 Terapeutické indikácie. Je veľmi dôležité, aby sa pri podávaní metylprednizolónacetátu dodržala primeraná technika podania a zaistilo sa správne umiestnenie lieku.

Bolo hlásených viacero nežiaducich účinkov v súvislosti s intratekálnym/epidurálnym podaním (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky). Musia sa prijať náležité opatrenia, aby sa zabránilo intravaskulárnej injekcii.

Všeobecné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nasledovné dodatočné upozornenia sa týkajú parenterálnych kortikosteroidov.

Intrasynoviálne injekcie kortikosteroidov môžu mať nielen lokálny, ale aj systémový účinok.

Aby sa predišlo septickému procesu, je potrebné každú kĺbovú tekutinu dôsledne vyšetriť.

Zvýšenie bolestivosti sprevádzané lokálnym opuchom, ďalším obmedzením hybnosti kĺbu a nepokojom, je prejavom prebiehajúcej septickej artritídy. Pokiaľ sa tieto príznaky vyskytujú a diagnóza sepsy je potvrdená, má sa začať s príslušnou antimikrobiálnou liečbou.

Steroidy sa nemajú podávať do infikovaného kĺbu.

Kortikosteroidy sa nemajú podávať do nestabilných kĺbov.

Sterilná technika podania je nevyhnutná na zabránenie infekcie alebo kontaminácie.

Treba vziať do úvahy pomalšiu absorpciu pri intramuskulárnom podaní.

Imunosupresívny účinok/Zvýšená náchylnosť na infekcie

Kortikosteroidy môžu zvýšiť náchylnosť na infekciu, môžu maskovať niektoré príznaky infekcie, zhoršiť existujúce infekcie, zvýšiť riziko reaktívacie alebo exacerbrácie latentných infekcií a nové infekcie sa môžu objaviť počas ich podávania. Pri používaní kortikosteroidov môže dôjsť ku zníženiu rezistencie a neschopnosti lokalizovať infekciu.

Infekcie spôsobené patogénmi ako sú vírusy, baktérie, huby, prvoky alebo parazity kdekoľvek v tele, môžu byť spojené s užívaním kortikosteroidov samotných alebo v kombinácii s inými imunosupresívami, ktoré ovplyvňujú bunkovú imunitu, humorálnu imunitu alebo funkciu neutrofilov. Tieto infekcie môžu byť mierne, ale môžu byť aj závažné, niekedy fatálne. S narastajúcou dávkou kortikosteroidov vzrastá výskyt infekčných komplikácií.

V prípade akútnej infekcie neaplikujte liek intraartikulárne, intraburzálne alebo do šľachy. Intramuskulárne podanie sa môže zväžiť len po zavedení vhodnej antimikrobiálnej liečby.

Má sa sledovať rozvoj infekcie a podľa potreby sa má zväžiť ukončenie liečby kortikosteroidmi alebo zníženie dávky.

Osoby užívajúce lieky potláčajúce imunitný systém sú viac náchylné na infekcie ako zdraví ľudia. Napríklad varicela a osýpky môžu mať závažnejší až fatálny priebeh u neimunizovaných detí alebo dospelých pacientov užívajúcich kortikosteroidy.

Podanie vakcín založených na oslabených živých vírusoch je kontraindikované u pacientov dostávajúcich kortikosteroidy v imunosupresívnych dávkach. Neživé alebo inaktivované vakcíny sa môžu použiť u pacientov, ktorí dostávajú kortikosteroidy v imunosupresívnych dávkach, avšak odpoveď na takéto vakcíny môže byť znížená. Indikovaná imunizácia sa môže uskutočniť u pacientov na neimunosupresívnych dávkach kortikosteroidov.

Použitie kortikosteroidov pri aktívnej tuberkulóze sa má obmedziť na tie prípady fulminantnej a diseminovanej tuberkulózy, pri ktorých sa kortikosteroid používa na liečbu spolu s vhodným antituberkulóznym režimom.

Ak sú kortikosteroidy indikované u pacientov s latentnou tuberkulózou alebo tuberkulínovou reakciou, je nutné dôkladné vyšetrenie, nakoľko môže dôjsť k reaktivácii ochorenia. Počas dlhodobej terapie kortikosteroidmi majú títo pacienti dostávať chemoprophylaxiu.

Výskyt Kaposiho sarkómu bol hlásený u pacientov dostávajúcich liečbu kortikosteroidmi. Prerušenie liečby kortikosteroidmi môže viesť ku klinickej remisii.

Úloha kortikosteroidov pri septickom šoku je nejednoznačná. V skorých štúdiách sa zistili pozitívne aj škodlivé účinky. Najnovšie sa ukazuje pozitívny účinok suplementárneho podania kortikosteroidov u pacientov so septickým šokom s prejavmi adrenálnej insuficiencie. Avšak rutinné podanie kortikosteroidov pri septickom šoku sa neodporúča. Systematický prieskum literárnych údajov krátkodobého podania vysokých dávok kortikosteroidov nepodporuje ich podanie. Avšak meta-analýzy a systematický prieskum naznačujú, že dlhodobejšie podanie nižších dávok kortikosteroidov (5 – 11 dní) môže mortalitu znižovať, obzvlášť u pacientov s vazopresor-dependentným septickým šokom.

Účinky na imunitný systém

Môžu sa vyskytnúť alergické reakcie. Keďže u pacientov, ktorí dostávali kortikosteroidnú terapiu, sa vyskytli zriedkavé prípady kožných reakcií a vzniku anafylaktických/anafylaktoidných reakcií, pred podaním lieku sa musia urobiť vhodné preventívne opatrenia, obzvlášť u pacientov s alergiou na akýkoľvek liek v anamnéze.

Účinky na endokrinný systém

U pacientov liečených kortikosteroidmi a vystavených nezvyčajnému stresu sa pred, počas a po stresovej situácii indikuje zvýšená dávka rýchlo účinkujúcich kortikosteroidov.

Farmakologické dávky kortikosteroidov podávané dlhšie obdobie môžu vyústiť do supresie hypotalamo-hypofýzo-nadobličkovej osi (HPA) (sekundárna adrenokortikálna insuficiencia). Stupeň a trvanie vzniknutej adrenokortikálnej insuficiencie sa líši u jednotlivých pacientov a závisí od dávky, frekvencie, času podania a trvania glukokortikoidnej terapie. Tento účinok je možné minimalizovať podávaním obden.

Náhle vysadenie glukokortikoidov môže vyvolať akútnu adrenálnu insuficienciu s fatálnym koncom.

Vznik liekmi indukovanej sekundárnej adrenokortikálnej insuficiencie je možné minimalizovať postupným znižovaním dávky/dávkovania; tento typ relatívnej insuficiencie môže pretrvávajúť niekoľko mesiacov po prerušení liečby a preto počas tohto obdobia v prípade akejkolvek stresovej situácie by sa mala hormonálna liečba obnoviť.

Po náhlom vysadení glukokortikoidov sa môže vyskytnúť aj steroidný “syndróm z vysadenia”, ktorý zdanlivo nesúvisí s adrenokortikálnou insuficienciou. Tento syndróm sa prejavuje anorexiou, nauzeou, vracaním, letargiou, bolesťami hlavy, horúčkou, bolesťami kĺbov, olupovaním kože, myalgiou, stratou hmotnosti a/alebo hypotenziou. Predpokladá sa, že tieto účinky súvisia skôr s náhlou zmenou koncentrácie glukokortikoidov než s ich nízkou hladinou.

Keďže glukokortikoidy môžu spôsobiť alebo zhoršiť Cushingov syndróm, nemajú sa podávať pacientom s Cushingovou chorobou.

U pacientov s hypotyreózou je účinok kortikosteroidov zosilnený.

U pacientov s hypertyreózou a s hypokaliémiou vyvolanou metylprednizolónom môže dôjsť k tyreotoxickéj periodickej paralýze (TPP).

U pacientov liečených metylprednizolónom, ktorí majú prejavy alebo príznaky svalovej slabosti, najmä u pacientov s hypertyreózou, treba vziať do úvahy podozrenie na TPP.

V prípade podozrenia na TPP sa majú ihneď sledovať hladiny draslíka v krvi a majú sa primerane liečiť, aby sa dosiahlo obnovenie požadovaných hladín draslíka v krvi.

Po podaní systémových kortikosteroidov bola hlásená feochromocytómová kríza, ktorá môže byť fatálna. Pacientom s podozrením alebo s potvrdeným feochromocytómom majú byť systémové kortikosteroidy podané až po zhodnotení rizika/benefitu.

Účinky na metabolizmus a výživu

Kortikosteroidy vrátane metylprednizolónu môžu zvýšiť hladinu glukózy v krvi, zhoršiť už existujúci diabetes a pri dlhodobej liečbe kortikosteroidmi zvýšiť náchylnosť na diabetes mellitus.

Účinky na psychiku

Pri použití kortikosteroidov sa môžu objaviť psychické poruchy - od eufórie, insomnie, výkyvov nálad cez zmeny osobnosti, ťažkej depresie až po klinicky zistené psychotické prejavy. Takisto môžu kortikosteroidy zhoršovať emocionálnu instabilitu alebo psychotické sklony.

Pri systémovom podávaní steroidov sú možné závažné psychické nežiaduce reakcie. Symptómy sa obyčajne objavujú v priebehu niekoľkých dní až týždňov po začatí terapie. Väčšina príznakov sa upraví po znížení dávky alebo vysadení lieku, ale niekedy je potrebná špecifická liečba. Po vysadení kortikosteroidov sa zaznamenali psychologické následky, ale ich frekvencia je neznáma. Pacientom/opatrovateľom by sa malo odporučiť, aby vyhľadali zdravotnú pomoc, ak sa u pacienta rozvinú psychologické príznaky, najmä pri podozrení na depresívne nálady či samovražedné myšlienky. Pacient/opatrovateľ by mal byť upozornený, že počas znižovania dávkovania alebo po vysadení liečby systémovými steroidmi sa môžu vyskytnúť psychické poruchy.

Účinky na nervový systém

U pacientov s ochoreniami, u ktorých sa vyskytujú záchvaty by sa mali kortikosteroidy podávať s opatrnosťou.

Kortikosteroidy by sa mali používať s opatrnosťou aj u pacientov s myasténiou gravis (pozri tiež odkaz o myopatii v časti „Účinky na muskuloskeletárny systém“ nižšie).

U pacientov užívajúcich kortikoidy zvyčajne dlhodobo vo vyšších dávkach bola hlásená epidurálna lipomatóza.

Účinok na zrakový aparát

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov. Centrálna serózna chorioretinopatia môže viesť k odlúčeniu sietnice.

Dlhšie trvajúce užívanie kortikosteroidov môže spôsobiť zadnú subkapsulárnu kataraktu a nukleárne katarakty (najmä u detí), exoftalmus alebo zvýšený vnútroočný tlak, ktorý môže vyústiť do glaukómu s možným poškodením zrakového nervu. Tiež môžu zvýšiť náchylnosť na vznik sekundárnej očnej mykotickej alebo vírusovej infekcie.

U pacientov s očným herpes simplex sa majú kortikosteroidy podávať s opatrnosťou pre možnosť perforácie rohovky.

Účinok na kardiovaskulárny systém

Nežiaduce účinky kortikosteroidov na kardiovaskulárny systém, ako sú dyslipidémia a hypertenzia, môžu pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi predisponovať k ďalším kardiovaskulárnym účinkom kortikosteroidov, najmä pri podávaní vysokých dávok alebo pri dlhodobom podávaní. Z tohto dôvodu by sa takýmto pacientom mali kortikosteroidy podávať iba v naozaj opodstatnených prípadoch a je potrebné dodatočné kardiologické sledovanie a sledovanie rizikových faktorov.

V prípadoch kardiálneho zlyhávania sa majú systémové kortikosteroidy používať so zvýšenou opatrnosťou a iba v nevyhnutných prípadoch.

Účinky na vaskulárny systém

Pri podávaní kortikosteroidov sa hlásil výskyt trombózy vrátane žilovej tromboembólie. V dôsledku toho sa kortikosteroidy majú používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú alebo môžu mať predispozíciu k tromboembolickým poruchám.

U pacientov s artériovou hypertenziou sa majú kortikosteroidy používať s opatrnosťou.

Účinky na gastrointestinálny systém

Vysoké dávky kortikosteroidov môžu vyvolávať akútnu pankreatitídu.

Neexistuje všeobecná zhoda, či sú kortikosteroidy zodpovedné za peptické vredy, ktoré vznikli počas terapie. Terapia glukokortikoidmi, ale môže spôsobiť maskovanie príznakov peptického vredu a môže tak zapríčiniť vznik perforácie alebo krvácania bez výraznejších bolestí. Liečba glukokortikoidmi môže maskovať peritonitídu alebo iné prejavy alebo príznaky, ktoré sa spájajú s gastrointestinálnymi poruchami, ako sú perforácia, obštrukcia alebo pankreatitída. V kombinácii s nesteroidnými antiflogistikami je riziko vzniku gastrointestinálnych vredov zvýšené.

Kortikosteroidy sa musia používať s opatrnosťou pri nešpecifickej ulceróznej kolitíde s pravdepodobnosťou hroziacej perforácie, abscesu alebo inej pyogénnej infekcie. Taktiež sa musí postupovať s opatrnosťou pri divertikulitíde, nedávnej intestinálnej anastomóze, aktívnom alebo latentnom peptickom vrede.

Účinky na muskuloskeletárny systém

Pri liečbe vysokými dávkami kortikosteroidov sa zaznamenali prípady akútnej myopatie. Väčšinou sa vyskytli u pacientov s poruchami neuromuskulárnej transmisie (napr. myasténia gravis) alebo u pacientov užívajúcich súbežne anticholinergiká ako neuromuskulárne blokátory (napr. pankurónium). Takto vzniknutá akútna myopatia je generalizovaná a môže postihnúť aj očné a respiračné svaly a môže vyústiť do kvadriparézy. Môže ju sprevádzať zvýšenie kreatínkinázy. Zlepšenie klinického stavu po vysadení liečby môže trvať niekoľko týždňov až rokov.

Osteoporóza je nežiaduci účinok spojený s dlhodobou liečbou veľkými dávkami glukokortikoidov.

Účinky na pečeň a žľazové cesty

Cyklické pulzné dávky intravenózneho metylprednizolónu (zvyčajne pri začiatkovej dávke $\geq 1\text{g/deň}$) môžu viesť k liekovému poškodeniu pečene vrátane akútnej hepatitídy alebo zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov. Hlásené boli zriedkavé prípady hepatotoxicity. Čas do nástupu môže predstavovať niekoľko týždňov alebo dlhšie obdobie. Vo väčšine prípadov sa odoznenie nežiaducich udalostí pozorovalo po ukončení liečby. Preto je potrebné pacienta vhodným spôsobom sledovať.

Sklerodermická renálna kríza

Opatrnosť je potrebná u pacientov so systémovou sklerózou z dôvodu zvýšenej incidencie (možno aj smrteľnej) sklerodermickej renálnej krízy s hypertenziou a zníženou tvorbou moču. Krvný tlak a obličkové funkcie (s-kreatinín) sa preto musia rutinne kontrolovať. V prípade podozrenia na renálnu krízu, krvný tlak treba starostlivo kontrolovať.

Poruchy obličiek a močových ciest

U pacientov s renálnou insuficienciou je potrebné podávať kortikosteroidy s opatrnosťou. Pri renálnom zlyhavaní nie je potrebná úprava dávkovania. Metylprednizolón je hemodialyzovateľný.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Priemerné a vysoké dávky hydrokortizónu alebo kortizónu môžu spôsobiť zvýšenie krvného tlaku, retenciu sodíka a vody a zvýšené vylučovanie draslíka. Pri použití syntetických derivátov (s výnimkou vysokého dávkovania) je výskyt týchto účinkov menej pravdepodobný. Môže byť potrebná úprava príjmu soli v strave a zvýšený príjem draslíka. Všetky kortikosteroidy zvyšujú vylučovanie kalcia.

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Systémové kortikosteroidy nie sú určené na liečbu traumatického úrazu mozgu, a preto sa nemajú v tejto indikácii používať. V multicentrickej štúdii sa odhalila zvýšená mortalita v 2. týždni až 6. mesiaci po úraze u pacientov užívajúcich sodnú soľ metylprednizolónsukcinátu v porovnaní s placebom. Príčinná súvislosť pri liečbe sodnou soľou metylprednizolónsukcinátu preukázaná nebola.

Ostatné

Keďže komplikácie liečby glukokortikoidmi závisia na dávke a trvaní liečby, je potrebné v každom jednotlivom prípade zhodnotiť riziko a prínos liečby z hľadiska dávky, trvania liečby a spôsobu podávania – denne alebo intermitentne.

Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A vrátane liekov obsahujúcich kobicistát zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie aspirínu a nesteroidných antireumatík s kortikosteroidmi má podliehať zvýšenej opatrnosti.

Súbežné užívanie perorálnych antikoagulancií a metylprednizolónu môže zvýšiť riziko krvácania. Zaznamenali sa tiež prípady zníženého účinku perorálneho antikoagulancia. U pacientov liečených antagonistami vitamínu K sa odporúča častejšie sledovanie protrombínového času (INR), obzvlášť na začiatku liečby alebo počas úpravy dávky metylprednizolónu (pozri časť 4.5).

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh bol hlásený syndróm z rozpadu nádoru (Tumor Lysis Syndrome; TLS) u pacientov s malignitami vrátane hematologických malignít a solídnych nádorov po použití systémových kortikosteroidov samostatne alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami. Pacienti s vysokým rizikom TLS, ako sú pacienti s nádormi, ktoré majú vysokú mieru proliferácie, vysokú nádorovú záťaž a vysokú citlivosť na cytotoxické látky, sa musia starostlivo monitorovať a musia sa prijať príslušné preventívne opatrenia.

Pediatrická populácia

U detí na dlhodobej liečbe kortikosteroidmi je potrebné pozorne sledovať rast a vývoj.

Pri dlhotrvajúcom dennom podávaní glukokortikoidov môže byť spomalený rast. Preto sa takáto schéma podávania má obmedziť iba na najväčšie indikácie.

Dojčatá a deti sú pri dlhodobej liečbe kortikosteroidmi vystavené riziku zvýšeného intrakraniálneho tlaku. Vysoké dávky kortikosteroidov môžu u detí vyvolať pankreatitídu.

DEPO-MEDROL 40 mg/ml obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metylprednizolón je substrát pre enzým cytochróm P450 (CYP) a prevažne sa metabolizuje enzýmom CYP3A4. CYP3A4 je dominantný enzým, najčastejšie sa vyskytujúci z CYP podskupiny v pečeni dospelých ľudí. Katalyzuje 6 β -hydroxyláciu steroidov, základný krok metabolizácie vo fáze I endogénnych aj syntetických kortikosteroidov. Aj mnohé ďalšie látky, sú substrátmi enzýmu CYP3A4. Ukázalo sa, že niektoré ovplyvňujú metabolizmus glukokortikoidov buď indukciou (expresiou) alebo inhibíciou enzýmu CYP3A4 (tabuľka 2).

CYP3A4 INHIBÍTOR – Lieky inhibujúce aktivitu enzýmu CYP3A4. Vo všeobecnosti znižujú pečenný klírens a zvyšujú plazmatické koncentrácie liekov, metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4, ako napr. metylprednizolón. V prítomnosti CYP3A4 inhibítorov, môže byť potrebné titrovať dávku metylprednizolónu, aby sa predišlo steroidnej toxicite (tabuľka 2).

CYP3A4 INDUKTORY – lieky indukujúce aktivitu enzýmu CYP3A4. Vo všeobecnosti zvyšujú pečenný klírens s následným znížením plazmatických koncentrácií liekov, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4. Ich súbežné podávanie vyžaduje zvýšenie dávok metylprednizolónu, aby sa dosiahol požadovaný výsledok (tabuľka 2).

CYP3A4 SUBSTRÁTY – v prítomnosti iného CYP3A4 substrátu môže byť pečenný klírens metylprednizolónu ovplyvnený, čo vyžaduje primeranú úpravu dávky. Je pravdepodobné, že nežiaduce účinky spojené s užívaním lieku samotného, sú viac pravdepodobné pri súbežnom podávaní iného lieku (tabuľka 2).

ÚČINKY NESÚVISIACE S CYP3A4 – ostatné interakcie a účinky, ktoré sa vyskytujú pri liečbe metylprednizolónu sú uvedené v tabuľke 2 nižšie.

Súbežné podanie živých alebo živých atenuovaných (oslabených) vakcín, usmrtených alebo inaktivovaných vakcín s kortikosteroidmi pozri časť 4.3 a 4.4.

Tabuľka 2. Významné interakcie liekov alebo interakcie látok/účinky pri podaní s metylprednizolónom

Trieda alebo typ lieku LIEK alebo LIEČIVO	Interakcia/účinek
Antituberkulotikum IZONIAZID	CYP3A4 INHIBÍTOR. Inhibíciou CYP3A4 izoniazid zvyšuje koncentráciu metylprednizolónu. Metylprednizolón môže znížiť koncentráciu izoniazidu zvyšovaním intenzity acetylácie a klirensu izoniazidu.
Antibiotiká, antituberkulotiká RIFAMPICÍN	CYP3A4 INDUKTOR
Perorálne antikoagulanty (antagonisty vitamínu K a non-antagonisty vitamínu K - NOAK (<i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulants</i>))	Účinok súbežného používania metylprednizolónu s perorálnymi antikoagulantami môže byť rôzny. Zaznamenal sa zvýšený ako aj znížený účinok týchto antikoagulantov pri súbežnom podávaní s kortikosteroidmi. Preto sa majú sledovať parametre koagulácie na udržanie požadovaných antikoagulačných účinkov.
Antikonvulzíva KARBAMAZEPÍN	CYP3A4 INDUKTOR (a SUBSTRÁT)
Antikonvulzíva FENOBARBITAL FENYTOÍN	CYP3A4 INDUKTORY
Anticholinergiká NEUROMUSKULÁRNE BLOKÁTORY	Kortikosteroidy môžu ovplyvňovať účinok anticholinergík. 1) Pri súbežnom použití kortikosteroidov a anticholinergík, ako sú neuromuskulárne blokátory bola hlásená akútna myopatia (pre ďalšie informácie pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Účinky na muskuloskeletálny systém) 2) U pacientov užívajúcich kortikosteroidy sa pozoroval antagonizmus neuromuskulárnych blokujúcich účinkov pankurónia a vekurónia. Túto interakciu je možné pozorovať u všetkých kompetitívnych liekov na neuromuskulárnu blokádu.
Anticholinesterázy	Kortikosteroidy môžu znižovať účinok anticholinesteráz pri myasténii gravis.
Antidiabetiká	Keďže kortikosteroidy môžu zvyšovať koncentráciu glukózy v krvi, môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík.
Antiemetiká APREPITANT FOSAPREPITANT	CYP3A4 INHIBÍTOR (a SUBSTRÁT)
Antimykotiká ITRAKONAZOL KETOKONAZOL	CYP3A4 INHIBÍTOR (a SUBSTRÁT)

Trieda alebo typ lieku LIEK alebo LIEČIVO	Interakcia/účinnok
Antivirotiká INHIBÍTORY HIV PROTEÁZY	CYP3A4 INHIBÍTOR (a SUBSTRÁT) 1) Inhibítory proteázy, ako indinavir a ritonavir môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie kortikosteroidov. 2) Kortikosteroidy môžu indukovať metabolizmus inhibítorov HIV-proteáz, čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií
Inhibítory aromatázy AMINOGLUTETIMID	Adrenálna supresia indukovaná aminoglutetimidom môže zhoršovať endokrinné zmeny spôsobené dlhodobou liečbou glukokortikoidmi.
Blokátory kalciových kanálov DILTIAZEM	CYP3A4 INHIBÍTOR (a SUBSTRÁT)
Antikoncepcia (perorálna) ETINYLESTRADIOL/ NORETINDRÓN	CYP3A4 INHIBÍTOR (a SUBSTRÁT)
GRAPEFRUITOVÁ ŠŤAVA	CYP3A4 INHIBÍTOR
Imunosupresíva CYKLOSPORÍN	CYP3A4 INHIBÍTOR (a SUBSTRÁT) 1) Pri súbežnom použití cyklosporínu a metylprednizolónu sa vyskytuje vzájomná inhibícia metabolizmu, ktorá môže zvyšovať plazmatické koncentrácie jedného alebo oboch liekov. Preto je možné, že nežiaduce udalosti súvisiace s používaním jednotlivého liečiva sa môžu s vyššou pravdepodobnosťou vyskytovať po súbežnom podávaní. 2) Pri súbežnom použití metylprednizolónu a cyklosporínu boli hlásené kŕče (pozri časť 4.8).
Imunosupresíva CYKLOFOSFAMID TAKROLIMUS	CYP3A4 SUBSTRÁT
Makrolidové antibiotiká KLARITROMYCÍN ERYTROMYCÍN	CYP3A4 INHIBÍTOR (a SUBSTRÁT)
Makrolidové antibiotiká TROLEANDOMYCÍN	CYP3A4 INHIBÍTOR
NSAID (nesteroidné antiflogistiká) - vysoké dávky ASPIRÍNU (kyselina acetylsalicylová)	1) Pri podávaní kortikosteroidov a NSAID je možná vyššia incidencia gastrointestinálneho krvácania. 2) Metylprednizolón môže zvyšovať klírens kyseliny acetylsalicylovej podávanej vo vysokých dávkach, čo môže viesť k zníženej sérovej hladine salicylátu. Vysadenie metylprednizolónu môže viesť k zvýšeniu sérovej hladiny salicylátu, ktorá môže viesť k zvýšenému riziku salicylátovej toxicity.
KOBICISTÁT	CYP3A4 INHIBÍTOR

Trieda alebo typ lieku LIEK alebo LIEČIVO	Interakcia/účinnok
Lieky znižujúce hladinu draslíka	Ak sa kortikosteroidy podávajú súbežne s liekmi znižujúcimi hladinu draslíka (napr. diuretiká), je potrebné intenzívne sledovať možný vznik hypokaliémie. Zvýšené riziko hypokaliémie je aj pri súbežnom podávaní amfotericínu B, xanténov alebo beta2 agonistov.
Lubovník bodkovaný	CYP3A4 INDUKTOR

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Kortikosteroidy spôsobili poruchu plodnosti v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti).

Kortikosteroidy znižujú biosyntézu testosterónu a endogénnu ACTH sekréciu, čo môže mať vplyv na spermiogenézu a ovariálny cyklus.

U žien môže liečba kortikosteroidmi spôsobiť nepravidelnú menštruáciu alebo amenoreu.

Gravidita

Niektoré štúdie na zvieratách preukázali, že kortikosteroidy podávané matke môžu spôsobiť malformácie plodu.

Avšak sa nepreukázalo, že kortikosteroidy spôsobujú kongenitálne anomálie, keď sa podávajú gravidným ženám.

Keďže sa neuskutočnili adekvátne reprodukčné štúdie s metylprednizolónacetátom u ľudí, toto liečivo sa má počas gravidity používať len po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika pre matku a plod.

Kortikosteroidy ľahko prestupujú cez placentu.

V jednej retrospektívnej štúdii sa u matiek užívajúcich kortikosteroidy zistil zvýšený výskyt novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou. Ukazuje sa, že u ľudí je riziko nízkej pôrodnej hmotnosti závislé od kumulatívnej dávky a môže byť minimalizované podávaním nižších dávok kortikosteroidov.

Novorodenci matiek, ktoré počas tehotenstva dostávali vyššie dávky kortikosteroidov sa musia pozorne sledovať a vyhodnocovať na prejavy adrenálnej insuficiencie, hoci adrenálna insuficiencia u novorodencov exponovaných kortikosteroidmi *in utero* je vzácna.

U novorodencov matiek dlhodobo liečených kortikosteroidmi sa pozorovali katarakty.

Nie sú známe účinky kortikosteroidov na pôrodné sťahy a samotný pôrod.

Dojčenie

Kortikosteroidy sa vylučujú do materského mlieka.

Kortikosteroidy v materskom mlieku môžu u dojčených detí potláčať rast a interferovať s endogénnou produkciou glukokortikoidov.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušit' liečbu DEPO-MEDROLOM sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vplyv kortikosteroidov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nebol systematicky vyhodnotený. Pri liečbe kortikosteroidmi sú možné nežiaduce účinky ako závraty, vertigo, zrakové poruchy a únava. V takýchto prípadoch pacienti nesmú viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s kontraindikovaným spôsobom podania: intratekálne/epidurálne: arachnoiditída, funkčné gastrointestinálne poruchy/dysfunkcia močového mechúra, bolesť hlavy, meningitída, paraparéza/paraplégia, záchvaty, poruchy vnímania. Frekvencia týchto nežiaducich účinkov nie je známa.

Tabuľka 3. Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov (MedDRA v. 18.0)	Nežiaduce účinky Frekvencia: neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	oportúnna infekcia, infekcia, peritonitída [#] , infekcia v mieste injekčného podania
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukocytóza
Poruchy imunitného systému	lieková precitlivenosť, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia
Poruchy endokrinného systému	Cushingov syndróm, supresia hypotalamo-hypofýzo-nadobličkovej osi, syndróm z vysadenia steroidov
Poruchy metabolizmu a výživy	metabolická acidóza, epidurálna lipomatóza, retencia sodíka, retencia tekutín, hypokalemická alkalóza, dyslipidémia, zhoršenie glukózovej tolerancie, zvýšená potreba inzulínu (alebo perorálnych hypoglykemík u diabetikov), lipomatóza, zvýšená chuť do jedla (ktorá môže viesť k nárastu hmotnosti)
Psychické poruchy	afektívna porucha (vrátane depresívnej nálady, euforickej nálady, afektívnej lability, liekovej závislosti, samovražedných myšlienok), psychotická porucha (vrátane mánie, delúzie, halucinácií a schizofrénie) duševná porucha, zmena osobnosti, zmätenosť, úzkosť, náladovosť, abnormálne správanie, nespavosť, podráždenie
Poruchy nervového systému	zvýšený intrakraniálny tlak (s opuchom papily [benígna intrakraniálna hypertenzia]), záchvaty kŕčov, amnézia, poruchy kognitívnych funkcií, závraty, bolesť hlavy
Poruchy oka	chorioretinopatia, slepota†, katarakta, glaukóm, exoftalmus, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	kongestívne srdcové zlyhávanie (u náchylných pacientov)
Poruchy ciev	trombotické príhody, hypertenzia, hypotenzia, sčervenenie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	pľúcna embólia, čkanie

Trieda orgánových systémov (MedDRA v. 18.0)	Nežiaduce účinky Frekvencia: neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	peptický vred (s možnou perforáciou peptického vredu a krvácaním peptického vredu), perforácia čreva, žalúdočné krvácanie, pankreatitída, ulceratívna ezofagitída, ezofagitída, abdominálna distenzia, bolesti brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém, hirsutizmus, petechie, ekchymóza, atrofia kože, erytém, zvýšené potenie, kožné strie, vyrážky, pruritus, urtikária, akné, hyperpigmentácia kože, hypopigmentácia kože, panikulitída*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalová slabosť, myalgia, myopatia, atrofia svalov, osteoporóza, osteonekróza, patologická fraktúra, neuropatická artropatia, artralgia, spomalenie rastu, vzplanutie bolesti po injekcii (po intraartikulárnych, periartikulárnych injekciách a po injekciách do šľachovej pošvy)**
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	nepravidelná menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	sterilný absces, zhoršené hojenie rán, periférny edém, únava, slabosť, reakcia v mieste podania
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšený vnútroočný tlak, znížená tolerancia sacharidov, znížená hladina draslíka v krvi, zvýšená hladina vápnika v moči, zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny močoviny v krvi, supresia reakcií pri kožných testoch**
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	kompresívna fraktúra stavcov, ruptúra šliach

Peritonitída môže byť primárnym prejavom alebo príznakom gastrointestinálnej poruchy, ako je perforácia, obštrukcia alebo pankreatitída (pozri časť 4.4).

† Zriedkavé prípady slepoty, ktoré sa spájajú s intraléziovou terapiou v okolí tváre a hlavy.

* Po znížení dávky alebo ukončení liečby sa zaznamenalo niekoľko prípadov panikulitídy, najmä po dlhodobej liečbe vysokými dávkami. Panikulitída je častejšia u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými a väčšina prípadov ustúpi spontánne.

** Nepatrí medzi preferované termíny MedDRA

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je známy klinický syndróm z akútneho predávkovania metylprednizolónacetátom.

Záznamy o akútnej toxicite a/alebo smrti z predávkovania kortikosteroidmi sú vzácne. Pri predávkovaní nie je k dispozícii žiadne antidotum. Liečba je podporná a symptomatická. Metylprednizolón je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kortikosteroidy na systémové použitie, glukokortikoidy, ATC kód: H02AB04

Metylprednizolón je silný protizápalový steroid. Má vyšší protizápalový potenciál než prednizolón a má nižšiu tendenciu vyvolávať retenciu sodíka a vody.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

V jednej in-house štúdii s 8 dobrovoľníkmi sa stanovovala farmakokinetika jednotlivej intramuskulárnej dávky 40 mg metylprednizolónacetátu. Priemerná hodnota individuálneho vrcholu plazmatickej koncentrácie bola $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, priemerná hodnota individuálneho času dosiahnutia najvyššej koncentrácie $7,25 \pm 1,04$ hodín a priemerná plocha pod krivkou (AUC) bola $1\,354,2 \pm 424,1$ ng/ml x hod (1. – 21. deň).

Distribúcia

Metylprednizolón sa značne distribuuje do tkanív, prestupuje mozgovo-cievnu bariéru a vylučuje sa do materského mlieka. Kortikosteroidy ľahko prestupujú cez placentu. Zdanlivý distribučný objem je približne 1,4 l/kg. Väzba metylprednizolónu na plazmatické bielkoviny u ľudí je približne 77 %.

Biotransformácia

U ľudí sa metabolizmus metylprednizolónu uskutočňuje v pečeni na inaktívne metabolity; hlavné metabolity sú 20- α -hydroxymetylprednizolón a 20- β -hydroxymetylprednizolón. Metabolizmus v pečeni sa uskutočňuje primárne cez CYP3A4 (informácie o liekových interakciách pri metabolizme sprostredkovanom CYP3A4 pozri v časti 4.5 Liekové a iné interakcie).

Metylprednizolón, tak ako mnohé CYP3A4 substráty, môže byť tiež substrátom pre transportný proteín p-glykoproteín s ATP viažucou kazetou (ABC), ktorý ovplyvňuje tkanivovú distribúciu a interakcie s inými liekmi.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie celkového metylprednizolónu je v rozmedzí 1,8 až 5,2 hodiny. Celkový klírens je približne 5 až 6 ml/min/kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce účinky neboli pozorované v štúdiách na ľuďoch, no boli pozorované v štúdiách na zvieratách pri dávkach porovnateľných s dávkami používanými v klinickej praxi a ich význam je preto zatiaľ neistý. Toxicita pozorovaná v štúdiách po opakovanom podávaní sa očakáva pri kontinuálnej expozícii exogénnym adrenokortikosteroidom.

Karcinogénny potenciál

Metylprednizolón sa oficiálne nevyhodnocoval v štúdiách karcinogenity na hlodavcoch. Získali sa variabilné výsledky s inými glukokortikoidmi, ktorých karcinogénnosť sa testovala na myšiach a potkanoch. Zo zverejnených údajov však vyplýva, že niekoľko príbuzných glukokortikoidov, vrátane budezonidu, prednizolónu a triamcinolónacetónidu, môže zvyšovať incidenciu hepatocelulárnych

adenómov a karcinómov po perorálnom podaní samcom potkanov v pitnej vode. K týmto tumorogénnym účinkom dochádzalo v dávkach, ktoré boli nižšie ako typické klinické dávky v mg/m².

Mutagénny potenciál

Metylprednizolón sa oficiálne nevyhodnocoval z hľadiska genotoxicity. Avšak metylprednizolón sulfonát, ktorého štruktúra sa podobá štruktúre metylprednizolónu, nebol mutagénny s metabolickou alebo bez metabolickej aktivácie v *Salmonella typhimurium* pri 250 až 2 000 mikrogramov/platňu alebo v cicavcom bunkovom génovom mutačnom teste využívajúcom vaječníkové bunky čínskeho škrečka pri 2 000 až 10 000 mikrogramov/ml. Metylprednizolón suleptanát neindukoval neplánovanú DNA syntézu v primárnych hepatocytoch u potkanov pri 5 až 1 000 mikrogramov/ml. Okrem toho z prieskumu zverejnených údajov vyplýva, že prednizolónfarnesylát (PNF), ktorý má podobnú štruktúru ako metylprednizolón, nebol mutagénny s metabolickou aktiváciou alebo bez metabolickej aktivácie v *Salmonella typhimurium* a *Escherichia coli* kmeňoch pri 312 až 5 000 mikrogramov/platňu. V línii fibroblastových buniek čínskeho škrečka spôsobil PNF mierne zvýšenie incidence štrukturálnych chromozomálnych aberácií s metabolickou aktiváciou pri najvyššej testovanej koncentrácii, 1 500 mikrogramov/ml.

Reprodukčná toxicita

Ukázalo sa, že kortikosteroidy znižujú plodnosť, keď sa podávajú potkanom. Samcom potkanov sa podával kortikosterón v dávkach 0, 10 a 25 mg/kg/deň subkutánnou injekciou raz denne počas 6 týždňov a páрили sa s neošetrenými samicami. Po 15. dni sa vysoká dávka znížila na 20 mg/kg/deň. Pozorovalo sa zníženie počtu kopulačných spojení, čo mohol byť sekundárny následok zníženia hmotnosti vedľajších orgánov. Znížil sa počet implantácií a živých plodov.

Kortikosteroidy sa preukázali ako teratogénne u mnohých druhov, pokiaľ užívali dávky ekvivalentné k ľudským dávkam. V reprodukčných štúdiách na zvieratách, glukokortikoidy ako metylprednizolón zvyšovali incidencia malformácií (rázštep podnebia, kostrové malformácie) a embryo-fetálnej letality (napr. zvýšenie resorpcie) a vnútromaternicového spomalenia rastu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

makrogol 3350
chlorid sodný
chlorid myristyl-γ-picolínu
hydroxid sodný a/alebo kyselina chlorovodíková na úpravu pH
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Z dôvodu možnej inkompatibility sa metylprednizolón-acetát nemá riediť alebo miešať s inými roztokmi. Parenterálne suspenzie sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na cudzie častice a zmenu farby, vždy keď to liek alebo liekový obal umožňuje.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka je z hydrolytického skla typu I so zátkou z butylovej gumy.

Veľkosť balenia:

1 injekčná liekovka x 1 ml

1 injekčná liekovka x 2 ml

1 injekčná liekovka x 5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním parenterálnych liekov sa musí vizuálne skontrolovať prítomnosť tuhých častíc a zmena sfarbenia. Je potrebná striktná sterilná technika, aby sa predišlo iatrogénnym infekciám. Tento liek nie je vhodný pre intravenózne a intratekálne podávanie a nesmie sa použiť ako injekčná liekovka na viacnásobné podávanie. Po podaní požadovanej dávky sa musí akákoľvek nespotrebovaná suspenzia zlikvidovať. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Návod na použitie injekčnej striekačky:

Dôkladne pretrepte, aby sa vytvorila rovnomerá suspenzia.

1. Odstráňte kryt hrotu injekčnej striekačky.

2. Sterilným spôsobom nasadíte ihlu.

3. Odstráňte kryt ihly. Teraz je injekčná striekačka pripravená na použitie.

Injekčnú striekačku po podaní zlikvidujte. Znovu nepoužívajte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0191/71-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1971

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. októbra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026