

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metylprednizolón Hikma 40 mg
Metylprednizolón Hikma 125 mg
Metylprednizolón Hikma 250 mg
Metylprednizolón Hikma 500 mg
Metylprednizolón Hikma 1000 mg

prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka Metylprednizolónu Hikma 40 mg obsahuje 53,0 mg metylprednizolón-sukcinátu sodného, čo zodpovedá 40 mg metylprednizolónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 40 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Každá injekčná liekovka Metylprednizolónu Hikma 125 mg obsahuje 165,8 mg metylprednizolón-sukcinátu sodného, čo zodpovedá 125 mg metylprednizolónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 125 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Každá injekčná liekovka Metylprednizolónu Hikma 250 mg obsahuje 331,5 mg metylprednizolón-sukcinátu sodného, čo zodpovedá 250 mg metylprednizolónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Tento liek obsahuje 26,58 mg sodíka na 250 mg.

Každá injekčná liekovka Metylprednizolónu Hikma 500 mg obsahuje 663,0 mg metylprednizolón-sukcinátu sodného, čo zodpovedá 500 mg metylprednizolónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Tento liek obsahuje 53,18 mg sodíka na 500 mg.

Každá injekčná liekovka Metylprednizolónu Hikma 1000 mg obsahuje 1326,0 mg metylprednizolón-sukcinátu sodného, čo zodpovedá 1000 mg metylprednizolónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Tento liek obsahuje 167,59 mg sodíka na 1000 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Každá injekčná liekovka metylprednizolón-sukcinátu sodného obsahuje biely alebo takmer biely amorfný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Metylprednizolón-sukcinát sodný je indikovaný na liečbu nasledovných zdravotných stavov:

1. Poruchy endokrinného systému

Primárna alebo sekundárna adrenokortikálna insuficiencia (liekom voľby je hydrokortizón alebo kortizón, syntetické analógy sa však môžu používať v kombinácii s mineralokortikoidmi; u detí je obzvlášť dôležité podať suplementáciu mineralokortikoidmi).

Akútna adrenokortikálna insuficiencia (liekom voľby je hydrokortizón alebo kortizón, môže byť potrebná kombinácia s mineralokortikoidmi, obzvlášť pri použití ich syntetických analógov).

Pred operáciou a v prípade traumy alebo závažného ochorenia, u pacientov s adrenokortikálnou insuficienciou alebo pri pochybnostiach o adrenálnej rezerve:

- kongenitálna adrenálna hyperplázia;
- nehnisavá tyreoiditída;
- hyperkalcémia spojená s nádorovým ochorením.

2. Reumatické ochorenia

Metylprednizolón Hikma sa používa ako adjuvantná liečba na krátkodobé podávanie na zmiernenie zdravotného stavu pacienta v prípade akútneho záchvatu alebo exacerbácie:

- posttraumatickej osteoartrózy;
- synovitídy osteoartrózy;
- reumatoidnej artritídy vrátane juvenilnej idiopatickej artritídy (niektoré prípady môžu vyžadovať udržiavaciu liečbu s nízkymi dávkami);
- akútnej a subakútnej burzitídy;
- epikondylitídy;
- akútnej nešpecifickej tenosynovitídy;
- akútnej dnavej artritídy;
- psoriatickej artritídy;
- ankylozujúcej spodylitídy.

3. Kolagenóza a imunokomplexové ochorenia

Počas exacerbácie alebo na udržiavaciu liečbu vo vybraných prípadoch:

- systémový lupus erythematosus (a lupusová nefritída);
- akútna reumatická karditída;
- systémová dermatomyozitída (polymyozitída);
- nodózna polyartritída;
- Goodpastureov syndróm.

4. Kožné ochorenia

- pemfigus;
- závažná forma multiformného erytému (Stevensov-Johnsonov syndróm);
- exfoliatívna dermatitída;
- závažná psoriáza;
- bulózna herpetiformná dermatitída;
- závažná seboroická dermatitída;
- mycosis fungoides.

5. Alergické ochorenia

Kontrola závažných alebo vyšilujúcich alergických reakcií, ktoré nie je možné liečiť konvenčnou liečbou:

- bronchiálna astma;
- kontaktná dermatitída;
- atopická dermatitída;
- sérová choroba;
- hypersenzitívna reakcia na liek;
- potransfúzne urtikariálne reakcie;
- akútny neinfekčný edém laryngu (liekom prvej voľby je adrenalín).

6. Oftalmologické ochorenia

Metylprednisolón Hikma je indikovaný na závažné akútne a chronické alergické a zápalové procesy postihujúce oči ako sú herpes zoster ophthalmicus, iritída, iridocyklitída, chorioretinitída, choroiditída a difúzna zadná uveitída, optická neuritída, sympatická oftalmia, zápal predného segmentu oka, alergická konjunktivitída, alergické rohovkové marginálne vrede a keratitída.

7. Gastrointestinálne ochorenia

Na zvládnutie akútnych stavov ochorenia pri:

- ulceróznej kolitíde;
- regionálnej enteritíde.

8. Respiračné ochorenia

Metylprednisolón Hikma je indikovaný v prípadoch ako:

- symptomatická sarkoidóza;
- berylióza;
- fulminantná alebo diseminovaná pľúcna tuberkulóza (pri súbežnom používaní s vhodnou antituberkulóznou chemoterapiou);
- Loefflerov syndróm (neliečiteľný iným spôsobom);
- aspiračná pneumonitída.

Pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci*

Metylprednisolón Hikma je prínosný ako adjuvans v liečbe pacientov so syndrómom získanej imunodeficiencie (AIDS) so stredne závažnou až závažnou pneumóniou spôsobenou *Pneumocystis jiroveci*, ak sa podáva počas prvých 72 hodín po začatí antipneumocystickej liečby.

9. Hematologické ochorenia

Získaná (autoimunitná) hemolytická anémia, idiopatická trombocytopenická purpura u dospelých (len intravenózne podanie; intramuskulárne podanie je kontraindikované), sekundárna trombocytopénia u dospelých, erytroblastopénia (aplázia erytrocytov), kongenitálna (erytroidná) hypoplastická anémia.

10. Nádorové ochorenia

Na paliatívnu liečbu leukémie a lymfómov u dospelých a akútnej detskej leukémie.

- hyperkalcémia spojená s nádorovým ochorením;
- terminálne štádium nádorového ochorenia: na zlepšenie kvality života u pacientov v terminálnom štádiu rakoviny;
- prevencia nauzey a vracania pri chemoterapii nádorového ochorenia.

11. Edematózne stavy

Na navodenie diurézy alebo remisie proteinúrie pri nefrotoxickom syndróme, bez urémie, idiopatického typu alebo v dôsledku lupusu erythematosus.

12. Nervový systém

- cerebrálny edém spôsobený nádorom mozgu - primárnym alebo metastatickým a/alebo chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou;
- akútna exacerbácia roztrúsenej sklerózy;
- akútne poranenia chrbtice a miechy. Liečba sa musí začať do 8 hodín od úrazu.

13. Kardiovaskulárne ochorenia

Sekundárny šok pri adrenokortikálnej insuficiencii alebo šok neodpovedajúceho na konvenčnú liečbu, kedy môže byť prítomná adrenokortikálna insuficiencia (Liekom prvej voľby je zvyčajne hydrokortizón. Ak je účinok mineralokortikoidov nežiaduci, uprednostňuje sa podanie metylprednizolónu).

14. Hemoragický, traumatický šok a šok po chirurgickom zákroku

Hoci neboli vykonané kontrolované klinické štúdie (dvojito zaslepené, kontrolované placebom), výsledky zo štúdií na zvieratách naznačujú, že podanie metylprednizolónu môže byť prínosné pri stavoch hemoragického, traumatického šoku a šoku po chirurgickom zákroku, kedy konvenčná liečba nie je účinná (napr. náhrada tekutín, atď.).

Pozri časť „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“ s odkazom na septický šok.

15. Ďalšie indikácie

- Tuberkulóza meningitída so subarachnoidálnou anestéziou alebo hroziacou blokádou pri súbežnom použití s antituberkulóznou chemoterapiou.
- Trichinóza pri neurologickom postihnutí alebo postihnutí myokardu.
- Transplantácia orgánov.
- Prevencia nauzey a vracania pri chemoterapii nádorových ochorení.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Metylprednizolón Hikma sa môže podávať ako intravenózna (i.v.) alebo intramuskulárna (i.m.) injekcia alebo intravenózna infúzia. Odporúčaný spôsob podávania v úvodnej liečbe akútnych stavov je intravenózna injekcia.

Úpravy dávkovania sú rôzne a musia byť prispôbené v závislosti od liečeného ochorenia, jeho závažnosti a odpovede pacienta počas celej doby liečby. V každom jednotlivom prípade sa musí priebežne rozhodovať o riziku/prínose.

Na kontrolu liečeného stavu sa má použiť najnižšia možná dávka kortikosteroidov počas čo najkratšej doby. Správna udržiavacia dávka sa má určiť znížením úvodnej dávky lieku v malých úbytkoch vo vhodných časových intervaloch, kým sa nedosiahne najnižšia dávka, ktorá zabezpečí primeranú klinickú odpoveď.

Ak je nutné ukončiť podávanie lieku po dlhodobej liečbe, je potrebné ho ukončiť postupne a nie náhle (pozri časť 4.4).

Po úvodnej fáze akútnej liečby sa má zvážiť použitie dlhšie pôsobiaceho injekčne podávaného lieku alebo perorálne podávaného lieku.

Ako podpornú liečbu v život ohrozujúcich prípadoch, podávajte 30 mg/kg metylprednizolón-sukcinátu sodného intravenózne po dobu najmenej 30 minút. Táto dávka sa môže opakovať každých 4 až 6 hodín počas 48 hodín.

Intermitentné i.v. podávanie dávky 250 mg/deň alebo vyššej počas niekoľkých dní (zvyčajne ≤ 5 dní) môže byť vhodné počas fáz exacerbácie a pri stavoch neodpovedajúcich na konvenčnú liečbu, ako sú reumatické ochorenia, systémový lupus erythematosus, edematózne stavy, ako je glomerulonefritída alebo lupusová nefritída. Pri skleróze multiplex a stave neodpovedajúcom na konvenčnú liečbu (alebo vo fázach exacerbácie), intermitentne podávajte dávky 500 mg/deň alebo 1000 mg/deň počas 3 alebo 5 dní, najmenej po dobu 30 minút.

Úvodná i.v. dávka pri podpornej liečbe pri iných ochoreniach má byť v rozmedzí od 10 do 500 mg v závislosti od liečeného klinického stavu. Na krátkodobú liečbu závažných akútnych stavov môžu byť potrebné vyššie dávky. Úvodné dávky až do 250 mg sa majú podávať intravenózne po dobu najmenej 5 minút a vyššie dávky sa majú podávať najmenej po dobu 30 minút. Následné dávky sa majú podávať intravenózne alebo intramuskulárne v intervaloch v závislosti od odpovede a klinického stavu pacienta.

Na intravenózne alebo intramuskulárne podanie lieku je potrebné pripraviť roztok podľa pokynov (pozri časť 6).

Aby sa zabránilo problémom s kompatibilitou a stabilitou, odporúča sa podávať metylprednizolón-sukcinát oddelene od iných látok podávaných intravenózne (pozri časti 4.5 a 6.6).

Pediatrická populácia

Dávkovanie u dojčiat a detí sa môže znížiť, ale je potrebné sa riadiť závažnosťou zdravotného stavu a odpoveďou pacienta na liečbu a nie len vekom alebo telesnou hmotnosťou pacienta. Dávka nemá byť nižšia ako 0,5 mg/kg každých 24 hodín.

Porucha funkcie obličiek

Pri poruchách funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Metylprednizolón sa dá odstrániť hemodialýzou.

Poruchy funkcie pečene

Pri poruchách funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania.

4.3 Kontraindikácie

Metylprednizolón-sukcinát sodný je kontraindikovaný:

- u pacientov so systémovými hubovými infekciami.
- u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- na použitie intratekálnym spôsobom podávania.
- na použitie epidurálnym spôsobom podávania.

Podávanie živých alebo živých oslabených vakcín je kontraindikované u pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívne dávky kortikosteroidov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Imunosupresívne účinky/zvýšená náchylnosť na infekcie

Kortikosteroidy môžu zvyšovať náchylnosť na infekcie, môžu maskovať určité prejavy infekcie, a môžu sa pridružiť nové infekcie počas ich užívania. Pri používaní kortikosteroidov môže dôjsť k zníženej odolnosti voči infekciám a schopnosti lokalizovať infekciu. Infekcie spôsobené vírusovými, bakteriálnymi, fungálnymi, protozoálnymi alebo helmintickými patogénmi, postihujúce ktorúkoľvek časť tela, môžu byť spojené s použitím kortikosteroidov samostatne alebo v kombinácii s inými imunosupresívami, ktoré ovplyvňujú bunkovú alebo protilátkovú imunitu alebo funkciu neutrofilov. Tieto infekcie môžu mať mierny priebeh, ale môžu sa stať závažnými a niekedy fatálnymi. S výškou dávok kortikosteroidov sa zvyšuje aj frekvencia výskytu infekčných komplikácií.

Pacienti, ktorí užívajú lieky na potlačenie imunitného systému sú náchylnejší na infekcie ako zdravé osoby. Napríklad ovčie kiahne a osýpky môžu mať závažnejší alebo dokonca fatálny priebeh u neimúnnych detí alebo dospelých, ktorí užívajú kortikosteroidy.

Podanie živých alebo živých atenuovaných vakcín je kontraindikované u pacientov, liečených imunosupresívnymi dávkami kortikosteroidov. Neživé alebo inaktivované vakcíny sa môžu podávať pacientom liečenými imunosupresívnymi dávkami kortikosteroidov, odpoveď na takéto vakcíny však môže byť znížená. U pacientov, ktorým sa podávajú neimunosupresívne dávky kortikosteroidov sa môže indikovať imunizácia.

Použitie kortikosteroidov v liečbe aktívnej tuberkulózy sa má obmedziť na tie prípady fulminantnej alebo diseminovanej tuberkulózy, pri ktorých sa kortikosteroidy používajú na liečbu ochorenia v spojení s vhodnou antituberkulóznou liečbou. Ak sú kortikosteroidy indikované u pacientov s latentnou tuberkulózou alebo tuberkulínovou reaktivitou, je potrebné dôkladné sledovanie, pretože

môže dôjsť k vzplanutiu ochorenia. Počas dlhodobej liečby kortikosteroidmi majú títo pacienti dostávať chemoprofylaxiu.

U pacientov liečených kortikosteroidmi bol hlásený Kaposiho sarkóm. Ukončenie podávania kortikosteroidov môže viesť ku klinickej remisii.

Účinnosť kortikosteroidov pri septickom šoku bola sporná, pričom prvé štúdie uvádzali priaznivé aj škodlivé účinky. Prednedom sa odporúčalo, že doplnkové kortikosteroidy sú prínosné u pacientov so zisteným septickým šokom, ktorí majú adrenálnu insuficienciu. Ich obvyklé použitie pri septickom šoku sa však neodporúča. Výsledky systematického skúmania krátkodobej liečby vysokými dávkami kortikosteroidov nepodporujú ich používanie. Metaanalýzy a prehľad však naznačujú, že dlhšie trvanie podávania (5-11 dní) nízkych dávok kortikosteroidov môže znížiť úmrtnosť.

Účinky na imunitný systém

Môžu sa vyskytnúť alergické reakcie. Pretože u pacientov liečených kortikosteroidmi došlo k zriedkavým prípadom kožných reakcií a vzniku anafylaktických/anafylaktoidných reakcií, majú sa pred ich podaním u týchto pacientov vykonať zodpovedajúce preventívne opatrenia, predovšetkým u pacientov s alergiou na akýkoľvek liek v anamnéze.

Účinky na endokrinný systém

U pacientov liečených kortikosteroidmi, ktorí sú vystavení nezvyčajnému stresu, je indikovaná zvýšená dávka rýchlo pôsobiacich kortikosteroidov pred, počas a po stresovej situácii. Farmakologické dávky kortikosteroidov podávané počas dlhšieho časového obdobia môžu viesť k hypotalamo-hypofýzovej-adrenálnej supresii (sekundárna adrenokortikálna insuficiencia). Stupeň a trvanie vyvolanej adrenokortikálnej insuficiencie sa medzi pacientmi líši a závisí od dávky, frekvencie, času podávania a trvania liečby glukokortikoidmi. Tento účinok možno minimalizovať použitím liečby každý druhý deň.

Okrem toho môže dôjsť k fatálnej akútnej adrenálnej insuficiencii, ak sa podávanie glukokortikoidov náhle ukončí.

Liekom indukovanú adrenokortikálnu insuficienciu možno minimalizovať postupným znižovaním dávky. Tento typ relatívnej insuficiencie môže pretrvávajúť mesiace po ukončení liečby; preto sa má pri akejkolvek stresovej situácii v tomto období znovu podať hormonálna liečba.

Po náhlom ukončení podávania glukokortikoidov sa môže objaviť aj „abstinенčný syndróm z vysadenia steroidov“, ktorý zjavne nesúvisí s adrenálnou insuficienciou. Tento syndróm zahŕňa príznaky ako sú: anorexia, nevoľnosť, vracanie, letargia, bolesť hlavy, horúčka, bolesť kĺbov, deskvamácia, myalgia, úbytok telesnej hmotnosti a/alebo hypotenzia. Predpokladá sa, že tieto účinky sú spôsobené náhlou zmenou koncentrácie glukokortikoidov a nie nízkou hladinou kortikosteroidov.

U pacientov s Cushingovou chorobou sa treba vyhnúť podávaniu glukokortikoidov, pretože môžu spôsobiť alebo zhoršiť Cushingov syndróm.

U pacientov s hypotyreózou sa pozorovalo zosilnenie účinku kortikosteroidov.

Metabolizmus a výživa

Kortikosteroidy, vrátane metylprednizolónu, môžu zvýšiť hladinu glukózy v krvi, zhoršiť už existujúci diabetes a predisponovať pacientov dlhodobo liečených kortikosteroidmi na diabetes mellitus.

Psychické účinky

Počas liečby kortikosteroidmi môžu nastať psychické zmeny od eufórie, nespavosti, zmien nálady, zmien osobnosti a ťažkej depresie až po jednoznačne psychotické prejavy. Existujúca emocionálna nestabilita alebo psychotické sklony sa môžu zhoršiť užívaním kortikosteroidov.

Pri systémových steroidoch sa môžu vyskytnúť potenciálne závažné psychické nežiaduce účinky. Symptómy sa vo všeobecnosti objavujú v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov od začiatku liečby. Väčšina reakcií vymizne po znížení dávky alebo vysadení lieku, hoci môže byť potrebná špecifická liečba. Po vysadení kortikosteroidov boli hlásené psychické účinky, ale ich frekvencia je neznáma. Pacienti/opatrovatelia majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinú psychologické symptómy, najmä ak je podozrenie na depresívnu náladu alebo samovražedné myšlienky. Pacienti/opatrovatelia majú byť upozornení na možné psychické poruchy, ktoré sa môžu vyskytnúť počas alebo bezprostredne po znížení dávky/ukončení podávania systémových steroidov.

Účinky na nervový systém

Kortikosteroidy sa majú používať s opatrnosťou u pacientov so záchvatovými poruchami.

Kortikosteroidy sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s myasthenia gravis (pozri tiež informácie o myopatii v časti „Účinky na kostrovú a svalovú sústavu“ nižšie).

Hoci kontrolované klinické štúdie ukázali, že kortikosteroidy sú účinné pri rýchlej liečbe akútnych exacerbácií roztrúsenej sklerózy, nedokazujú, že kortikosteroidy ovplyvňujú konečný výsledok alebo prirodzenú anamnézu ochorenia. Štúdie ukazujú, že na preukázanie signifikantného účinku sú potrebné relatívne vysoké dávky kortikosteroidov (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania).

Boli hlásené závažné udalosti spojené s intratekálnym/epidurálnym spôsobom podávania (pozri časť 4.8).

U pacientov užívajúcich kortikosteroidy boli hlásené prípady epidurálnej lipomatózy, vo všeobecnosti v prípadoch dlhodobého užívania vysokých dávok.

- Tyreotoxická periodická paralýza (TPP) sa môže vyskytnúť u pacientov s hypertyreózou a hypokaliémiou vyvolanou metylprednizolónom.

U pacientov liečených metylprednizolónom s príznakmi a prejavmi svalovej slabosti, najmä u pacientov s hypertyreózou existuje podozrenie na TPP.

Ak existuje podozrenie na TPP, hladiny draslíka v krvi sa musia okamžite monitorovať a primerane regulovať, aby sa zabezpečilo obnovenie normálnych hladín draslíka v krvi.

Účinky na oči

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 odporúčaný na vyšetrenie oftalmológom, aby posúdil možné príčiny, 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 spôsobiť odlúčenie sietnice.

Dlhodobé užívanie kortikosteroidov môže spôsobiť zadnú subkapsulárnu kataraktu a nukleárnu kataraktu (najmä u detí), exoftalmus alebo zvýšený vnútroočný tlak, čo môže spôsobiť glaukóm s možným poškodením zrakových nervov. U pacientov užívajúcich glukokortikoidy môže dôjsť k zvýšeniu sekundárnych plesňových a vírusových očných infekcií.

Kortikosteroidy sa majú používať s opatnosťou u pacientov s očným herpes simplex kvôli možnej perforácii rohovky.

Liečba kortikosteroidmi sa spája s centrálnou seróznou chorioretinopatiou, ktorá môže spôsobiť odlúčenie sietnice.

Účinky na srdce

Nežiaduce účinky glukokortikoidov na kardiovaskulárny systém, ako je dyslipidémia a hypertenzia, môžu predisponovať pacientov liečených kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi k ďalším kardiovaskulárnym účinkom, ak sa užívajú vysoké dávky a v prípade dlhodobej liečby. Podobne sa u takýchto pacientov musia uvažlivo používať kortikosteroidy a v prípade potreby sa musí venovať osobitná pozornosť zmeny rizika a v prípade potreby ďalšiemu monitorovaniu srdca. Nízke dávky a liečba každý druhý deň môžu znížiť výskyt komplikácií liečby kortikosteroidmi.

Po rýchlom intravenóznom podaní vysokých dávok sodnej soli metylprednizolón-sukcinátu (viac ako 0,5 g podaných počas doby kratšej ako 10 minút) boli hlásené výskyty srdcových arytmií a/alebo obehového kolapsu a/alebo zastavenie srdca. Počas alebo po podaní vysokých dávok metylprednizolón-sukcinátu sodného bola hlásená bradykardia, ktorá nemusí súvisieť s výkonom alebo trvaním infúzie.

Systémové kortikosteroidy sa majú používať s opatnosťou a iba ak je to nevyhnutne potrebné v prípadoch kongestívneho zlyhávania srdca.

Účinky na cievny systém

Pri používaní kortikosteroidov boli hlásené prípady trombózy vrátane venózneho tromboembolizmu. Preto sa majú kortikosteroidy používať s opatnosťou u pacientov, ktorí majú alebo môžu mať predispozíciu na tromboembolické poruchy.

Kortikosteroidy sa majú používať s opatnosťou u pacientov s hypertenziou.

Účinky na gastrointestinálny trakt

Vysoké dávky kortikosteroidov môžu spôsobiť akútnu pankreatitídu. Neexistuje všeobecne jednotný názor na to, či samostatne podávané kortikosteroidy spôsobujú peptické vredy zistené počas liečby; liečba glukokortikoidmi však môže maskovať príznaky peptických vredov, takže môže dôjsť k perforácii alebo krvácaniu bez výraznej bolesti. Liečba glukokortikoidmi môže maskovať peritonitídu alebo iné príznaky a symptómy spojené s gastrointestinálnymi problémami, ako je perforácia, obštrukcia a pankreatitída. Riziko vzniku gastrointestinálnych vredov sa zvyšuje, keď sa kortikosteroidy kombinujú s nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID).

Kortikosteroidy sa majú používať s opatnosťou pri nešpecifickej ulceróznej kolitíde, ak existuje pravdepodobnosť perforácie, abscesu alebo inej pyogénnej infekcie, divertikulitídy, nedávnych črevných anastomóz, aktívneho alebo latentného peptického vredu.

Účinky na pečeň a žľazové cesty

Cyklické pulzné dávky intravenózneho metylprednizolónu (zvyčajne pri začiatkovej dávke ≥ 1 g/deň) môžu spôsobiť liekom indukované poškodenie pečene vrátane akútnej hepatitídy alebo zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov. Boli hlásené zriedkavé prípady hepatotoxicity. Čas do nástupu účinku môže byť niekoľko týždňov alebo dlhšie. Vo väčšine prípadových štúdiách sa po ukončení liečby pozorovalo vymiznutie nežiaducich účinkov. Preto je potrebné vhodné monitorovanie.

Pri podávaní kortikosteroidov bol hlásený výskyt trombózy vrátane venózneho tromboembolizmu. V dôsledku toho sa majú kortikosteroidy používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú alebo môžu mať predispozíciu na tromboembolické poruchy.

Účinky na kostrovú a svalovú sústavu

Akútna myopatia bola hlásená pri použití vysokých dávok kortikosteroidov, častejšie u pacientov s poruchami nervovosvalového prenosu (napr. myasthenia gravis) alebo u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu anticholinergikami, ako sú myorelaxanciá (napr. pankurónium). Táto akútna myopatia je generalizovaná, môže postihovať dýchacie a očné svaly a môže spôsobiť kvadruparézu. Môže dôjsť k zvýšeniu kreatínkinázy. Klinické zlepšenie alebo zotavenie po vysadení kortikosteroidov môže trvať týždne až roky.

Osteoporóza je bežný, ale zriedkavo identifikovaný nežiaduci účinok v súvislosti s dlhodobou liečbou vysokými dávkami glukokortikoidov.

Poruchy obličiek a močových ciest

Opatrnosť je potrebná u pacientov so systémovou sklerózou, pretože pri kortikosteroidoch vrátane metylprednizolónu sa pozoroval zvýšený výskyt sklerodermických renálnych kríz.

Kortikosteroidy sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s renálnou insuficienciou.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Stredné a vysoké dávky hydrokortizónu alebo kortizónu môžu spôsobiť zvýšenie krvného tlaku, retenciu solí a vody a zvýšené vylučovanie draslíka. Tieto účinky sa vyskytujú menej pravdepodobne pri syntetických derivátoch, s výnimkou použitia vo veľkých dávkach. Môže byť potrebné obmedziť príjem solí v strave a doplniť draslík. Všetky kortikosteroidy zvyšujú vylučovanie vápnika.

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Použitie systémových kortikosteroidov sa neodporúča, a preto by sa nemali používať na liečbu traumatických poranení mozgu. Multicentrová štúdia odhalila zvýšenú mortalitu v 2. týždni a 6. mesiaci po úraze u pacientov, ktorým sa podával metylprednizolón-sukcinát sodný v porovnaní s placebom. Nebola stanovená príčinná súvislosť s metylprednizolón-sukcinátom sodným.

Ďalšie upozornenia a opatrenia

Keďže reakcie spojené s glukokortikoidmi závisia od dávky a dĺžky liečby, možné riziká/prínosy sa musia zvážiť v každom prípade individuálne, a to z hľadiska dávky aj dĺžky liečby. Je potrebné zvážiť aj vhodnosť dennej alebo prerušovanej liečby.

Na kontrolovanie liečby ochorenia sa má podávať najnižšia možná dávka kortikosteroidov a ak je možné zníženie dávky, má sa znižovať postupne.

Po uvedení lieku na trh bol u pacientov s malígnymi nádormi vrátane hematologických a solídnych nádorov, po použití systémových kortikosteroidov samostatne alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami hlásený syndróm nádorového rozpadu (TLS, tumour lysis syndrome). Pacienti s vysokým rizikom TLS, ako sú pacienti s nádormi s vysokou rýchlosťou proliferácie, vysokou nádorovou záťažou a vysokou citlivosťou na cytotoxické liečivá, musia byť dôkladne monitorovaní a musia sa prijať vhodné opatrenia.

Kyselina acetylsalicylová a nesteroidné protizápalové lieky sa majú používať opatrne, ak sa podávajú v kombinácii s kortikosteroidmi.

Po podaní systémových kortikosteroidov bola hlásená feochromocytómová kríza, ktorá môže byť fatálna. Kortikosteroidy sa majú podávať pacientom s podozrením na feochromocytóm alebo s potvrdeným feochromocytómom len po primeranom zhodnotení rizika/prínosu.

Očakáva sa, že liečba v kombinácii s inhibítormi CYP3A, vrátane liekov, ktoré obsahujú kobicistát, zvyšuje riziko systémových nežiaducich účinkov. Tejto kombinácii sa treba vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov, v takom prípade je potrebné pacientov vzhľadom na tieto účinky sledovať.

Pediatrická populácia

Rast a vývoj dojčiat a detí pri dlhodobej liečbe kortikosteroidmi sa má dôkladne sledovať. U detí na dlhodobej dennej liečbe s rozdelenými dávkami glukokortikoidov môže dôjsť k spomaleniu rastu. Použitie tejto liečby sa má obmedziť len na nevyhnutné situácie. Dávkovanie každý druhý deň zvyčajne zabráni alebo minimalizuje tento nežiaduci účinok.

Dojčatá a deti, ktoré dostávajú dlhodobú liečbu kortikosteroidmi, sú vystavené osobitnému riziku zvýšenia intrakraniálneho tlaku.

Vysoké dávky kortikosteroidov môžu u detí vyvolať pankreatitídu.

Po podaní metylprednizolónu sa môže vyvinúť hypertrofická kardiomyopatia predčasne narodených detí, a preto sa má vykonať vhodné diagnostické hodnotenie a monitorovanie funkcie a štruktúry srdca.

Informácie o pomocných látkach

Sodík

Metylprednizolón Hikma 40 mg obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 40 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Metylprednizolón Hikma 125 mg obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 125 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Metylprednizolón Hikma 250 mg obsahuje 26,58 mg sodíka v 250 mg, čo zodpovedá 1,33 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Metylprednizolón Hikma 500 mg obsahuje 53,18 mg sodíka v 500 mg, čo zodpovedá 2,66 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Metylprednizolón Hikma 1000 mg obsahuje 167,59 mg sodíka v 1000 mg, čo zodpovedá 8,38 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metylprednizolón je substrátom pre enzým cytochróm P450 (CYP) a je metabolizuje sa prevažne enzýmom CYP3A4. Enzým CYP3A4 je dominantný enzým v podskupine CYP, ktorý sa najčastejšie vyskytuje v pečeni dospelých ľudí. Tento enzým katalyzuje 6 β -hydroxyláciu steroidov, základný metabolický krok fázy I pre endogénne a syntetické kortikosteroidy. Substrátmi CYP3A4 sú aj mnohé ďalšie zlúčeniny, z ktorých niektoré (rovnako ako iné lieky) preukázateľne modifikujú metabolizmus glukokortikoidov indukciou (pozitívna regulácia) alebo inhibíciou enzýmu CYP3A4.

Inhibítory CYP3A4 – liečivá, ktoré inhibujú aktivitu CYP3A4 vo všeobecnosti znižujú hepatálny klírens a zvyšujú plazmatické koncentrácie liečiv, ktoré sú substrátom pre CYP3A4, ako je

metylprednizolón. Môže byť potrebné upraviť dávku metylprednizolónu v prítomnosti inhibítora CYP3A4, aby sa predišlo toxicite tohto steroidu.

Induktory CYP3A4 – liečivá, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4, vo všeobecnosti zvyšujú hepatálny klírens, čo vedie k zníženiu plazmatickej koncentrácie liečiv, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4. Súčasné podávanie môže vyžadovať zvýšenie dávky metylprednizolónu, aby sa dosiahol požadovaný výsledok.

Substráty CYP3A4 – v prítomnosti iného substrátu CYP3A4 môže byť ovplyvnený hepatálny klírens metylprednizolónu, čo si vyžaduje zodpovedajúcu úpravu dávky. Je možné, že nežiaduce udalosti spojené s užívaním každého lieku samostatne sa môžu vyskytnúť s väčšou pravdepodobnosťou v prípade súčasného podávania.

Účinky, ktoré nie sú sprostredkované CYP3A4 – ďalšie interakcie a účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť pri metylprednizolóne, sú popísané nižšie v tabuľke 1.

Tabuľka 1 obsahuje zoznam a popis farmakologických účinkov alebo interakcií s metylprednizolónom, ktoré sú veľmi časté a/alebo klinicky významné.

Tabuľka 1. Dôležité účinky/interakcie liekov alebo liečiv s metylprednizolónom

Skupiny liečiv - liek alebo liečivo	Interakcia/účinnok
Antibakteriálne liečivá - izoniazid	CYP3A4 inhibitor. Metylprednizolón môže tiež zvýšiť intenzitu acetylácie a vylučovanie izoniazidu.
Antibiotiká, antituberkulotiká - rifampicín	CYP3A4 induktor
Antikoagulancia (perorálne)	Účinok metylprednizolónu na perorálne antikoagulancia je rôzny. Boli hlásené prípady zvýšeného alebo zníženého účinku antikoagulancií, ak sa podávali súbežne s kortikosteroidmi. Preto sa majú ukazovatele zrážanlivosti krvi monitorovať, aby sa zachovali antikoagulačné účinky.
Antikonvulzíva - karbamazepín	CYP3A4 induktor (a substrát)
Antikonvulzíva - fenobarbital - fenytoín	CYP3A4 induktor
Anticholínergiká - neuromuskulárne blokátory	Kortikosteroidy môžu ovplyvňovať účinok anticholínergík. 1. V súvislosti so súbežnou liečbou vysokými dávkami kortikosteroidov a anticholínergík, ako sú neuromuskulárne blokátory, bola hlásená akútna myopatia (pre ďalšie informácie pozri časť 4.4. Účinky na kostrové svalstvo) 2. Antagonizmus myorelaxačných účinkov pankurónia a vekurónia bol hlásený u pacientov užívajúcich kortikosteroidy. Táto interakcia sa dá predpokladať u všetkých kompetitívnych myorelaxanciách.

Anticholinesterázy	Steroidy môžu znižovať účinky inhibítorov cholinesterázy pri myasthenia gravis.
Antidiabetiká	Keďže kortikosteroidy môžu zvyšovať koncentrácie glukózy v krvi, môže byť potrebná úprava dávky antidiabetických liekov.
Antiemetiká - aprepitant - fosaprepitant	CYP3A4 inhibítory (a substráty)
Antimykotiká - itrakonazol - ketokonazol	CYP3A4 inhibítory (a substráty)
Antivirotiká - inhibítory HIV-proteázy	CYP3A4 inhibítory (a substráty) 1. Inhibítory proteáz, ako je indinavir a ritonavir, môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie kortikosteroidov. 2. Kortikosteroidy môžu indukovať metabolizmus inhibítorov HIV proteázy, čo spôsobuje zníženie hladín plazmatických koncentrácií.
Farmakokinetický zosilňovač - kobicistát	CYP3A4 inhibítor
Inhibítory aromatázy - aminoglutetimid	Adrenálna supresia vyvolaná aminoglutetimidom môže zhoršiť endokrinné zmeny spôsobené predĺženou liečbou glukokortikoidmi.
Blokátory vápnikového kanála - diltiazem	CYP3A4 inhibítory (a substráty)
Antikoncepcia (perorálna) - etinylestradiol/noretindrón	CYP3A4 inhibítory (a substráty)
Grapefruitová šťava	CYP3A4 inhibítor
Imunosupresíva - cyklosporín	CYP3A4 inhibítory (a substráty) 1) Pri súbežnom užívaní cyklosporínu a metylprednizolónu dochádza k vzájomnej inhibícii metabolizmu, čo môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu jedného alebo oboch liečiv. Preto je možné, že nežiaduce udalosti spojené s užívaním každého liečiva samostatne majú väčšiu pravdepodobnosť výskytu v prípade súbežného užívania. 2) Pri súbežnom užívaní metylprednizolónu a cyklosporínu boli hlásené epileptické záchvaty.
Imunosupresíva - cyklofosfamid - takrolimus	CYP3A4 substráty
Makrolidové antibiotiká - klaritromycín - erytromycín	CYP3A4 inhibítory (a substráty)
Makrolidové antibiotiká - troleandomycín	CYP3A4 inhibítor
Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) - vysoké dávky kyseliny acetylsalicylovej	1) Pri súbežnom podávaní kortikosteroidov s NSAID môže dôjsť k zvýšenému výskytu gastrointestinálneho krvácania a ulcerácie.

	2) Metylprednizolón môže zvýšiť klírens vysokých dávok kyseliny acetylsalicylovej, čo môže spôsobiť zníženie sérových hladín salicylátu. Ukončenie liečby metylprednizolónom môže spôsobiť zvýšenie sérovej koncentrácie salicylátov, čo môže viesť k zvýšenému riziku toxicity salicylátov.
Liečivá spôsobujúce depléciu draslíka	Ak sa kortikosteroidy podávajú súbežne s liekmi znižujúcimi hladinu draslíka (t.j. diuretiká), pacienti majú byť dôkladne sledovaní v súvislosti s rozvojom hypokaliémie. Pri súbežnom užívaní kortikosteroidov s amfotericínom B, xantínmi alebo beta2 agonistami je tiež zvýšené riziko hypokaliémie.

Inkompatibility

Aby sa predišlo problémom s kompatibilitou a stabilitou, odporúča sa podávať metylprednizolón-sukcinát sodný oddelene od iných liečiv podávaných intravenózne. Medzi liečivá, ktoré sú z hľadiska fyzikálnych vlastností inkompatibilné s roztokom metylprednizolón-sukcinátu sodného patria okrem iného: alopurinol sodný, doxaprámium-chlorid, tigecyklín, diltiazémium-chlorid, glukonát vápenatý, vekurónium-bromid, rokurónium-bromid, cisatrakúrium-bezylát, glykopyrolát, propofol (viac informácií pozri časť 6.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

U potkanov liečených kortikosteroidmi sa pozorovala znížená fertilita (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti).

Gravidita

Štúdie na zvieratách ukázali, že podávanie vysokých dávok kortikosteroidov gravidným ženám môžu spôsobiť malformácie plodu. Kortikosteroidy podávané gravidným ženám zrejme nespôsobujú kongenitálne malformácie. Keďže sa s metylprednizolónom neuskutočnili žiadne adekvátne reprodukčné štúdie u ľudí, tento liek sa má používať počas tehotenstva len po dôkladnom zhodnotení pomeru rizika a prínosu pre matku a plod.

Niektoré kortikosteroidy ľahko prechádzajú cez placentu. V retrospektívnej štúdii sa pozorovala zvýšená frekvencia nízkej pôrodnej hmotnosti u detí narodených matkám liečených kortikosteroidmi. Hoci je adrenálna insuficiencia zriedkavá u novorodencov, ktorí boli vystavení kortikosteroidom počas vnútromaternicového vývinu, dojčatá narodené matkám, ktoré dostávali vysoké dávky kortikosteroidov počas tehotenstva, sa majú dôkladne pozorovať a vyšetriť na príznaky adrenálnej insuficiencie.

Nie sú známe účinky kortikosteroidov na pôrod.

U dojčiat narodených matkám dlhodobo liečenými kortikosteroidmi počas gravidity sa pozorovala katarakta.

Dojčenie

Kortikosteroidy sa vylučujú do materského mlieka.

Kortikosteroidy vylučované do materského mlieka môžu spomaľovať rast a ovplyvňovať endogénnu tvorbu glukokortikoidov u dojčiat. Tento liek sa má používať u dojčiacich matiek len po dôkladnom zhodnotení pomeru rizika a prínosu pre matku a novorodenca.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinnok kortikosteroidov na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje nebol študovaný. Nežiaduce účinky, ako sú závraty, vertigo, poruchy videnia a únava sa môžu vyskytnúť pri liečbe kortikosteroidmi. V prípade výskytu týchto účinkov, pacienti nemajú viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené pri nasledujúcich kontraindikovaných spôsoboch podávania – intratekálne/epidurálne: arachnoiditída, funkčná gastrointestinálna porucha/ dysfunkcia močového mechúra, bolesť hlavy, meningitída, paraparéza/paraplégia, záchvaty, poruchy vnímania.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie výskytu s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov:	Frekvencia výskytu	Nežiaduce účinky:
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie (vrátane zvýšenej náchylnosti a závažnosti infekcií s potlačením klinických symptómov a príznakov)
	Neznáme	Oportúnne infekcie, peritonitída*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Leukocytóza
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Precitlivenosť na liečivo (anafylaktická a anafylaktoidná reakcia)
Poruchy endokrinného systému	Časté	Cushingov syndróm
	Neznáme	Supresia hypotalamo-hypofýzovej-adrenálnej osi, syndróm z vysadenia kortikosteroidov
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Retencia sodíka, retencia vody
	Neznáme	Metabolická acidóza, zníženie glukózovej tolerancie, hypokaliemická alkalóza, dyslipidémia, zvýšená potreba inzulínu (alebo perorálnych hypoglykemík u diabetikov), zvýšená chuť do jedla (čo môže spôsobiť zvýšenie telesnej hmotnosti), epidurálna lipomatóza

Psychické poruchy	Časté	Široká škála psychických reakcií vrátane afektívnych porúch (podráždenosť, eufória, depresívne a prudké zmeny nálady, lieková závislosť a samovražedné myšlienky). Nasledujúce nežiaduce účinky boli veľmi časté u detí: zmeny nálady, abnormálne správanie, nespavosť, podráždenosť.
	Neznáme	Afektívne poruchy (vrátane afektívnej lability, liekovej závislosti, samovražedných myšlienok), psychotické poruchy (vrátane mánie, delíria, halucinácie a schizofrénie [zhoršenie]), stav zmätenosti, duševné poruchy, úzkosť, zmeny osobnosti, zmeny nálady, abnormálne správanie, nespavosť, podráždenosť
Poruchy nervového systému	Neznáme	Zvýšený intrakraniálny tlak (s edémom papily optického nervu [benígna intrakraniálna hypertenzia]), záchvaty, amnézia, kognitívne poruchy, závraty, bolesť hlavy
Poruchy oka	Časté	Katarakta
	Neznáme	Exoftalmus, glaukóm, chorioretinopatia, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy ucha a labyrintu	Neznáme	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme	Kongestívne zlyhávanie srdca (u citlivých pacientov), arytmia
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia
	Neznáme	Trombóza, hypotenzia, trombotické príhody
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme	Pľúcna embólia, čkanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Peptický vred (s možnou perforáciou peptického vredu

		a krvácaním z peptického vredu)
	Neznáme	Krvácanie zo žalúdka, perforácia čreva, pankreatitída, ulcerózna ezofagitída, ezofagitída, abdominálna bolesť, abdominálna distenzia, hnačka, dyspepsia, vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Hepatitída, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Ekchymóza, atrofia kože (tenká krehká koža), akné
	Neznáme	Angioedém, petéchie, strie, hypopigmentácia, hirsutizmus, exantém, erytém, pruritus, urtikária, hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Spomalenie rastu, svalová slabosť, osteoporóza
	Neznáme	Osteonekróza, patologická fraktúra, svalová atrofia, myopatia, neuropatická artropatia, artralgia, myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme	Nepravidelná menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Periférny edém, zhoršené hojenie rán
	Neznáme	Reakcia v mieste podania injekcie, únava, malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Znížená hladina draslíka v krvi
	Neznáme	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšený vnútroočný tlak, znížená tolerancia sacharidov, zvýšená hladina vápnika v moči, potlačenie reakcií pri kožnom teste, zvýšená hladina močoviny v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Neznáme	Ruptúra šľachy (najmä Achillovej šľachy), kompresívna zlomenina chrčtice

*peritonitída môže byť prvým príznakom alebo prejavom gastrointestinálnej poruchy, ako je perforácia, obštrukcia alebo pankreatitída (pozri časť 4.4).

Nie sú dostupné dostatočné údaje zo štúdií na zvieratách o účinkoch na fertilitu.

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

Neexistuje žiadny klinický syndróm akútneho predávkovania kortikosteroidmi. Hlásenia akútnej toxicity a/alebo smrti po predávkovaní kortikosteroidmi sú zriedkavé. V prípade predávkovania nie je dostupné žiadne špecifické 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, ktorá má väčší protizápalový účinok a menšiu tendenciu vyvolať retenciu sodíka a vody ako prednizolón.

Sodná soľ metylprednizolón-sukcinátu má rovnaké metabolické a protizápalové účinky ako metylprednizolón. Ak sa podáva parenterálne a v ekvimolárnych množstvách, biologická aktivita oboch liečiv je ekvivalentná. Relatívny účinok sodnej soli metylprednizolón-sukcinátu a hydrokortizón sukcinátu sodného je po intravenóznom podaní najmenej štyri ku jednej, čo naznačuje znížený počet eozinofilov. To sa zhoduje s relatívnym účinkom metylprednizolónu a hydrokortizónu pri perorálnom podaní.

Metylprednizolón-sukcinát sodný bol skúmaný pri akútnom poškodení miechy v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených a porovnávacích štúdiách: „National Acute Spinal Cord Injury Studies“ (NASCIS 2 a 3). Účinok vysokej dávky metylprednizolón-sukcinátu sodného, ktorý sa na začiatku intravenózne podával v bolusovej dávke 30 mg/kg počas 15 minút, po 45 minútach nasledovala kontinuálna infúzia 5,4 mg/kg/h počas 24 hodín, bol významný v neurologických zotavení pri podávaní pacientom do 8 hodín po úraze (NASCIS 2) a motorické zotavenie bolo väčšie u pacientov, ktorí začali liečbu od 3 do 8 hodín po úraze a ktorí boli liečení rovnakým režimom počas 48 hodín (NASCIS 3).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika metylprednizolónu je lineárna, nezávislá od spôsobu podávania.

Absorpcia

Po intramuskulárnom podaní 40 mg metylprednizolón-sukcinátu sodného 14 zdravým dospelým pacientom mužského pohlavia bola priemerná maximálna koncentrácia 454 ng/ml po jednej hodine. Po 12 hodinách sa plazmatická koncentrácia metylprednizolónu znížila na 31,9 ng/ml. 18 hodín po jeho podaní nebol detekovateľný žiadny metylprednizolón. Na základe plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) bolo množstvo liečiva absorbovaného pri intramuskulárnom podaní ekvivalentné množstvu liečiva, ktoré bolo absorbované po podaní rovnakej dávky pri intravenóznom podaní.

Výsledky štúdie ukázali, že ester sodnej soli metylprednizolón-sukcinátu sa rýchlo a vo veľkej miere metabolizuje na aktívny metabolit metylprednizolónu po ktoromkoľvek zo spôsobov podávania. Rozsah absorpcie voľného metylprednizolónu po intravenóznom a intramuskulárnom podaní je ekvivalentný a výrazne lepší ako rozsah získaný po podaní perorálneho roztoku alebo tabliet metylprednizolónu. Akonáhle bol rozsah absorbovaného metylprednizolónu po intravenóznei alebo intramuskulárnej liečbe ekvivalentný, bez ohľadu na množstvo esteru hemisukcinátu, ktoré sa dostalo do obehu po intravenóznom podaní, zdá sa, že ester v tkanive po intramuskulárnom podaní konvertuje s následnou absorpciou vo forme voľného metylprednizolónu.

Distribúcia

Metylprednizolón sa značne distribuuje do tkanív, prechádza hematoencefalickou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka. Jeho zdánlivý distribučný objem je približne 1,4 ml/kg. Väzba metylprednizolónu na plazmatické bielkoviny u človeka je približne 77 %.

Biotransformácia

U ľudí sa metylprednizolón metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom tie hlavné sú 20 α -hydroxymetylprednizolón a 20 β -hydroxymetylprednizolón. V pečeni sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4 (zoznam liekových interakcií na základe metabolizmu CYP3A4, pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie).

Metylprednizolón, podobne ako mnohé substráty CYP3A4, môže byť tiež substrátom pre ATP-viažuci kazetový (ATP-binding cassette; ABC) transportný proteín p-glykoproteínu, ktorý ovplyvňuje distribúciu v tkanivách a interakcie s inými liekmi.

Eliminácia

Priemerný eliminačný polčas pre celkový metylprednizolón 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

Toxicita pozorovaná v štúdiách s opakovaným podávaním metylprednizolónu sa zhodovala s účinkami, ktoré sa očakávali pri pokračujúcej expozícii exogénnym kortikosteroidom.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie genotoxicity alebo karcinogenity s metylprednizolónom. Výsledky testov vykonaných so štrukturálne podobnými liečivami nenaznačujú riziko genotoxicity.

Ukázalo sa, že kortikosteroidy sú teratogénne u mnohých druhov, keď sa podávajú v dávkach ekvivalentných dávke u ľudí. V štúdiách reprodukčnej toxicity sa ukázalo, že glukokortikoidy, ako je metylprednizolón, zvyšujú výskyt malformácií (rázštep podnebia, malformácie skeletu), embryofetálnu letalitu (napr. zvýšená reabsorpcia) a spomalenie vnútromaternicového rastu. Okrem toho preukázali nepriaznivé účinky na plodnosť u mužov a žien.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
bezvodý hydrogenufosforečnan sodný
hydroxid sodný

40 mg injekčná liekovka obsahuje tiež glukózu.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po zriedení podľa odporúčania okamžite použite, všetok zvyšok zlikvidujte.
Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak nie je použitý okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie nerobí za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Uchovávajú sa injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná sklenená injekčná liekovka typu I s brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom.

Balenie po 1 alebo 10 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

a) Príprava injekčného roztoku (rekonštitúcia):

Injekčný roztok metylprednizolónu sa pripravuje rozpustením prášku v príslušnom objeme vody na injekcie, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Sila Metylprednizolónu Hikma	Objem rozpúšťadla (voda na injekcie)	Výsledná koncentrácia
40 mg	1,2 ml	40 mg/ml
125 mg	2,1 ml	62,5 mg/ml
250 mg	4 ml	62,5 mg/ml
500 mg	8 ml	62,5 mg/ml
1000 mg	16 ml	62,5 mg/ml

b) Príprava infúzneho roztoku

Na prípravu intravenózneho infúzie sa pôvodne pripravený roztok môže riediť s 5 % roztokom glukózy vo vode na injekcie, 0,9 % roztokom chloridu sodného vo vode na injekcie (fyziologický roztok), alebo s 5 % roztokom glukózy v izotonickom roztoku chloridu sodného. Aby sa predišlo problémom

s kompatibilitou s inými liekmi, metylprednizolón sa má podávať samostatne, iba v uvedených roztokoch.

Parenterálne lieky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť tuhých častíc a zmenu sfarbenia.

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

Pokyny na prepichnutie gumenej zátky ihlou:

Na zníženie pravdepodobnosti fragmentácie gumovej zátky a v súlade s Európskym liekopisom sa na rekonštitúciu lieku odporúča použiť ihlu s vonkajším priemerom 0,8 mm (čo zodpovedá veľkosti 21 G).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalsko
portugalgeral@hikma.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Metylprednizolón Hikma 40 mg: 56/0077/14-S
Metylprednizolón Hikma 125 mg: 56/0078/14-S
Metylprednizolón Hikma 250 mg: 56/0079/14-S
Metylprednizolón Hikma 500 mg: 56/0080/14-S
Metylprednizolón Hikma 1 000 mg: 56/0081/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. februára 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. februára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025