

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MEDROL 4 mg
MEDROL 16 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 4 mg, resp. 16 mg metylprednizolónu.

Pomocné látky so známym účinkom

Obsah laktózy:

MEDROL 4 mg: obsahuje 80 mg laktózy v jednej tablete.

MEDROL 16 mg: obsahuje 159 mg laktózy v jednej tablete.

Obsah sacharózy:

MEDROL 4 mg: obsahuje 1,5 mg sacharózy v jednej tablete.

MEDROL 16 mg: obsahuje 2,8 mg sacharózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

MEDROL 4 mg: polooválne biele tablety elipsovitého tvaru s vyrytým označením „MEDROL 4“ na jednej strane a dvojitou deliacou ryhou na druhej strane.

MEDROL 16 mg: vypuklé biele tablety elipsovitého tvaru s vyrytým označením „MEDROL 16“ na jednej strane a križovou deliacou ryhou na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ENDOKRINNÉ PORUCHY

- Primárna alebo sekundárna adrenokortikálna insuficiencia (prvou voľbou je hydrokortizón alebo kortizón; syntetické analógy sa môžu podať spolu s mineralokortikoidmi; u detí suplementácia mineralokortikoidov je obzvlášť dôležitá).
- Kongenitálna adrenálna hyperplázia
- Nehnisavá tyreoiditída
- Hyperkalcémia spojená s rakovinou

NEENDOKRINNÉ PORUCHY

1. Reumatické poruchy

Ako podporná terapia na krátkodobé podávanie (u pacientov po akútnom záchvate alebo exacerbácii) v prípade:

- Psoriatickej artritídy
- Reumatoidnej artritídy vrátane juvenilnej reumatoidnej artritídy (v niektorých prípadoch postačuje udržiavacia liečba nízkymi dávkami)

- Ankylozujúcej spondylitídy
- Akútnej a subakútnej burzitídy
- Akútnej nešpecifickej tenosynovitídy
- Akútnej dnavej artritídy
- Posttraumatickej osteoartritídy
- Synovitídy pri osteoartritíde
- Epikondylitídy

2. Kolagénové ochorenia

Počas exacerbácie alebo na udržiavaciu liečbu v nasledovných prípadoch:

- Systémový lupus erythematosus
- Systémová dermatomyozitída (polymyozitída)
- Polymyalgia rheumatica
- Artritída obrovských buniek
- Akútna reumatická karditída

3. Dermatologické ochorenia

- Pemfigus
- Bulózna dermatitis herpetiformis
- Závažná forma multiformného erytému (Stevensov-Johnsonov syndróm)
- Exfoliatívna dermatitída
- Mycosis fungoides
- Závažná psoriáza
- Závažná seboroická dermatitída

4. Alergické stavy

Liečba závažných alergických stavov, ktoré nie je možné zvládnuť zvyčajnými liečebnými postupmi:

- Sezónna alebo celoročná alergická rinitída
- Sérová choroba
- Bronchiálna astma
- Liekové alergie
- Kontaktná dermatitída
- Atopická dermatitída

5. Oftalmologické ochorenia

Závažné akútne a chronické alergické a zápalové procesy postihujúce oči a ich adnexy ako sú:

- Alergické rohovkové marginálne vriedky
- Herpes zoster ophtalmicus
- Zápal predného segmentu oka
- Difúzna uveitída a chorioitída v zadnej oblasti
- Sympatická oftalmia
- Alergická konjunktivitída
- Keratitída
- Chorioretinitída
- Optická neuritída
- Iritída a iridocyklitída

6. Respiračné ochorenia

- Symptomatická sarkoidóza
- Löfflerov syndróm neodpovedajúci na inú liečbu
- Berylióza
- Fulminantná alebo diseminovaná pľúcna tuberkulóza, ak súbežne prebieha vhodná antituberkulózná chemoterapia
- Aspiračná pneumonitída

7. Hematologické poruchy

- Idiopatická trombocytopenická purpura u dospelých
- Sekundárna trombocytopénia u dospelých
- Získaná (autoimunitná) hemolytická anémia
- Erytoblastopénia (RBC anémia)
- Kongenitálna (erytroidná) hypoplastická anémia

8. Neoplastické ochorenia

Paliatívna liečba:

- Leukémií a lymfómov u dospelých
- Akútnej leukémie u detí

9. Edematózne stavy

- Navodenie diurézy alebo remisie proteinúrie pri nefrotickom syndróme bez urémie alebo u idiopatického typu nefrotického syndrómu alebo pri nefrotickom syndróme v dôsledku lupus erythematosus

10. Gastrointestinálne ochorenia

Prekonanie kritického obdobia pri nasledovných ochoreniach:

- Ulcerózna kolitída
- Crohnova choroba

11. Nervový systém

- Akútna exacerbácia sklerózy multiplex
- Liečba edému vyvolaného mozgovým tumorom

12. Rôzne

- Tuberkulózna meningitída so subarachnoidálnym blokom alebo hroziacim blokom, ak súbežne prebieha vhodná antituberkulózna chemoterapia
- Trichinóza s neurologickým alebo myokardiálnym poškodením

13. Orgánové transplantácie

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Úvodné dávkovanie tabliet MEDROLU sa môže odlišovať v závislosti od špecifického liečeného ochorenia. V menej závažných prípadoch sa podávajú vo všeobecnosti nižšie dávky, zatiaľ čo niektorí pacienti potrebujú vyššie úvodné dávky. Medzi ochorenia vyžadujúce podávanie vysokých dávok patrí cerebrálny edém (200 až 1 000 mg/deň) a orgánové transplantácie (do 7 mg/kg/deň) a skleróza multiplex. V liečbe akútnych exacerbácií sklerózy multiplex sa preukázali ako efektívne perorálne dávky metylprednizolónu 500 mg/deň počas 5 dní alebo 1 000 mg/deň počas 3 dní s odporúčaným časom podania ráno. Ak sa počas príslušného obdobia nedosiahne uspokojivá klinická odpoveď, liečba MEDROLOM sa má ukončiť a pacientovi treba určiť inú vhodnú terapiu. Ak je po dlhodobej liečbe potrebné liečbu ukončiť, odporúča sa, aby sa liek nevysadil náhle, ale postupne.

Ak sa dosiahne uspokojivá klinická odpoveď na liečbu, možno postupne úvodnú dávku znižovať po malých dávkach a vo vhodných intervaloch, pokiaľ sa nedosiahne najnižšie dávkovanie udržiavajúce adekvátnu klinickú odpoveď. Vždy treba monitorovať stav pacienta a podľa toho v prípade potreby upravovať dávkovanie. Medzi prípady, kedy je potrebné upraviť dávkovanie, patria zmeny klinického stavu sekundárne vyúsťujúce do remisie alebo exacerbácie ochorenia, individuálna odpoveď pacienta na liečbu, vplyv vystavenia pacienta stresovým situáciám, ktoré priamo nesúvisia s liečeným ochorením. V poslednom prípade môže byť potrebné načas zvýšiť dávkovanie lieku MEDROL podľa stavu pacienta.

Potrebné je zdôrazniť, že úprava dávkovania je variabilná a pri úprave dávok treba postupovať individuálne na základe samotného ochorenia a klinickej odpovede pacienta.

Terapia každý druhý deň (terapia obdeň)

Táto terapia kortikosteroidmi predstavuje schému dávkovania, kedy sa podáva dvojnásobná obvyklá dávka každé druhé ráno. Zámerom tejto schémy je poskytnúť pacientovi zodpovedajúcu dlhodobú liečbu účinnými dávkami s priaznivými účinkami kortikosteroidov a zároveň minimalizovať možné nežiaduce účinky, vrátane supresie osi hypofýzy – nadobličky, Cushingovho syndrómu, príznakov z vysadenia kortikoidov a spomalenia rastu u detí.

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 monitorovania 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.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Deliaca ryha nie je určená na rozdelenie na rovnaké dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- 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

Imunosupresívne účinky/Zvýšená náchylnosť na infekcie

Kortikosteroidy môžu zvyšovať náchylnosť na infekcie, môžu maskovať niektoré príznaky infekcií, zhoršiť existujúce infekcie, zvýšiť riziko reaktivácie alebo exacerbrácie latentných infekcií a počas liečby sa môžu objaviť nové infekcie. Pri užívaní kortikosteroidov sa môže vyskytnúť znížená odolnosť a neschopnosť lokalizovať infekciu.

Užívanie samotných kortikosteroidov alebo v kombinácii s inými imunosupresívami, ktoré ovplyvňujú bunkovú imunitu, humorálnu imunitu alebo funkciu neutrofilov, môže súvisieť s infekciami zapríčinenými inými patogénmi, vrátane vírusových, bakteriálnych, mykotických, protozoálnych organizmov alebo helmintov na ktoromkoľvek mieste tela. Tieto infekcie môžu byť mierne, môžu byť i závažné a niekedy fatálne. Pri zvyšujúcich sa dávkach kortikosteroidov sa miera výskytu komplikácií infekcie zvyšuje.

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

Osoby užívajúce liečivá, ktoré potláčajú imunitný systém, sú náchylnejšie na infekcie ako zdraví jedinci. Napríklad ovčie kiahne alebo mumps môže mať závažnejší alebo dokonca fatálny priebeh u neimunizovaných detí alebo dospelých liečených kortikosteroidmi.

Podávanie živých alebo živých oslabených vakcín je kontraindikované u pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívne dávky kortikosteroidov. Usmrtené alebo inaktivované vakcíny sa môžu podávať pacientom, ktorí dostávajú imunosupresívne dávky kortikosteroidov; odpoveď na takéto vakcíny však

môže byť znížená. Indikovaná imunizácia sa môže uskutočniť u pacientov, ktorí dostávajú neimunosupresívne dávky kortikosteroidov.

Používanie kortikosteroidov pri aktívnej tuberkulóze sa má obmedziť len na prípady fulminantnej alebo diseminovanej tuberkulózy, kedy sa kortikosteroidy používajú na liečbu tohto ochorenia spolu s vhodnými antituberkulotikami.

Ak sa kortikosteroidy indikujú u pacientov s latentnou tuberkulózou alebo tuberkulínovou reakciou, je potrebné dôkladné sledovanie, lebo môže dôjsť k reaktivácii ochorenia. Počas dlhodobej kortikosteroidovej liečby pacienti majú dostávať chemoprophylaxiu.

U pacientov dostávajúcich kortikosteroidovú liečbu sa zaznamenal Kaposiho sarkóm. Vysadenie kortikosteroidov môže mať za následok klinickú remisiu.

Úloha kortikosteroidov pri septickom šoku je kontroverzná, v prvých štúdiách sa zaznamenali aj prospešné aj škodlivé účinky. Novšie štúdie nasvedčujú tomu, že doplnkové kortikosteroidy sú prospešné u pacientov s diagnostikovaným septickým šokom a insuficienciou nadobličiek. Ich rutinné používanie sa však pri septickom šoku neodporúča a výsledkom systematického posúdenia bolo, že krátkodobé vysoké dávky kortikosteroidov nepodporujú ich používanie. Meta-analýzy a spätné prehodnotenie však nasvedčujú, že dlhodobejšie podávanie (5 – 11 dní) nízkych dávok kortikosteroidov môžu znižovať mortalitu, obzvlášť u pacientov so septickým šokom závislým od vazopresorickéj látky.

Účinok na imunitný systém

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

Tento liek obsahuje laktózu získanú z kravského mlieka. Opatrnosť je potrebná u pacientov so známou precitlivosťou na kravské mlieko alebo s podozrením na precitlivosť na kravské mlieko alebo jeho zložky alebo na iné mliečne produkty, pretože môžu obsahovať stopové množstvá proteínov kravského mlieka.

Účinok na endokrinný systém

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

Farmakologické dávky kortikosteroidov podávaných dlhodobo môžu mať za následok supresiu hypotalamo-hypofýzo-nadobličkovej osi (HPA) (sekundárna adrenokortikálna insuficiencia). Stupeň a trvanie spôsobenej adrenokortikálnej insuficiencie je rozličný medzi pacientmi a závisí od dávky, frekvencie, času podávania a trvania glukokortikoidovej liečby. Tento účinok je možné minimalizovať podaním liečby každý druhý deň (pozri časť 4.2).

Okrem toho sa môže vyskytnúť akútna insuficiencia nadobličiek vedúca k fatálnym následkom, ak sa glukokortikoidy vysadia náhle.

Liekom navodenú adrenokortikálnu insuficienciu možno minimalizovať postupnou redukciou dávkovania. Tento typ relatívnej insuficiencie môže pretrvávajúť aj niekoľko mesiacov po prerušení terapie, preto v akejkoľvek stresovej situácii, ktorá sa počas tohto obdobia vyskytne, je potrebné znovu nasadiť hormonálnu liečbu.

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 vyvolať alebo zhoršiť Cushingov syndróm, glukokortikoidy sa nemajú podávať pacientom s Cushingovým ochorením.

U pacientov s hypotyreózou je účinok kortikosteroidov zvýšený.

U pacientov s hypertyreózou a s hypokaliémiou vyvolanou metylprednizolónom môže dôjsť k tyreotoxickej 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 na alebo s potvrdeným feochromocytómom majú byť systémové kortikosteroidy podané až po zhodnotení rizika/prínosu.

Účinky na metabolizmus a výživu

Kortikosteroidy, vrátane metylprednizolónu, môžu zvyšovať hladinu glukózy v krvi, zhoršiť existujúci diabetes a predisponovať k diabetes mellitus pacientov na dlhodobej kortikosteroidovej liečbe.

Účinky na psychiku

Psychické duševné poruchy, pohybujúce sa od eufórie, insomnie, kolísania nálady, zmien osobnosti a závažnej depresie po klinicky dokázané psychotické prejavy, sa môžu objaviť pri používaní kortikosteroidov. Vplyvom kortikosteroidov sa môže zhoršiť aj existujúca emočná nestabilita alebo psychotické tendencie.

Potenciálne závažné psychotické nežiaduce reakcie sa môžu objaviť pri systémových steroidoch (Pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky, *Psychické poruchy*). Príznaky sa zvyčajne objavujú v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov od začiatku liečby. Väčšina reakcií ustúpi po znížení dávky alebo vysadení, hoci môže byť potrebná špecifická liečba. Psychologické účinky sa zaznamenali po vysadení kortikosteroidov; frekvencia je neznáma. Pacientom/opatrovateľom treba odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u pacienta rozvinú psychické symptómy, hlavne pri podozrení na depresívnu náladu alebo samovražedné myšlienky. Pacienti/opatrovatelia majú byť upozornení na možné psychické poruchy, ktoré sa môžu vyskytnúť buď počas úpravy/vysadenia dávky systémových steroidov alebo ihneď po tom.

Účinky na nervový systém

Kortikosteroidy sa majú používať opatrne u pacientov so záchvatovými poruchami.

Kortikosteroidy sa majú používať opatrne u pacientov s myasténiou gravis (Pozri časť: Účinky na muskuloskeletárny systém).

Hoci kontrolované štúdie preukázali účinnosť kortikosteroidov v zvládnutí akútnej exacerbácie roztrúsenej sklerózy, nepreukázali vplyv na konečný výsledok alebo celkový priebeh ochorenia. Tieto štúdie preukázali potrebu relatívne vysokých dávok kortikoidov na dosiahnutie preukázateľného výsledku. (Pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania)

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

Účinky na oči

Kortikosteroidy sa majú používať opatrne u pacientov s očným herpes simplex vzhľadom na možnú perforáciu rohovky.

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.

Dlhodobé používanie kortikosteroidov môže vyvolať zadné subkapsulárne katarakty a nukleárne katarakty (hlavne u detí), exoftalmus alebo zvýšený vnútroočný tlak, ktorý môže mať za následok glaukóm s možným poškodením očných nervov. U pacientov užívajúcich glukokortikoidy sa môže zvýšiť náchylnosť na vznik sekundárnych mykotických a vírusových infekcií oka.

Účinky na srdce

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 toho dôvodu by sa takýmto pacientom mali kortikosteroidy podávať iba po dôkladnom zvážení a je potrebné dodatočné kardiologické sledovanie a sledovanie rizikových faktorov. Nízke dávky a liečba každý druhý deň môžu znižovať výskyt komplikácií pri liečbe kortikosteroidmi.

Systémové kortikosteroidy sa majú používať opatrne a len ak je to striktne nevyhnutné, v prípadoch kongestívneho srdcového zlyhania.

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.

Kortikosteroidy sa majú používať opatrne u pacientov s hypertenziou.

Účinky na gastrointestinálny systém

Vysoké dávky kortikosteroidov môžu spôsobiť akútnu pankreatitídu.

Neexistuje žiadna všeobecná dohoda, či kortikosteroidy ako také sú zodpovedné za peptické vredy získané počas liečby; glukokortikoidová liečba môže maskovať príznaky peptického vredu, preto sa perforácia alebo krvácanie môžu objaviť bez významnej bolesti. 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 majú používať s opatrnosťou u pacientov s nešpecifickou ulceróznou kolitídou, ak existuje riziko perforácie, abscesu alebo inej pyogénnej infekcie, divertikulitídy, nedávnych intestinálnych anastomóz alebo aktívneho alebo latentného peptického vredu.

Účinky na pečeň a žľobové cesty

Zriedkavo sa hlásili poruchy pečene a žľobových ciest ako napríklad zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (pozri časť 4.8), ktoré boli po vysadení liečby vo väčšine prípadov reverzibilné. Z tohto dôvodu sa vyžaduje náležité sledovanie.

Účinky na muskuloskeletálny systém

Akútna myopatia sa zaznamenala pri používaní vysokých dávok kortikosteroidov, najčastejšie sa vyskytujú u pacientov s poruchami neuromuskulárnej transmisie (napr. myasténiou gravis) alebo u pacientov užívajúcich súbežnú liečbu anticholinergikami, ako sú neuromuskulárne blokátory (napr. pankurónium). Táto akútna myopatia je generalizovaná, môže postihovať očné a respiračné svalstvo a môže mať za následok kvadriparézu. Môže sa vyskytnúť zvýšenie kreatínkinázy. Klinické zlepšenie alebo ústup príznakov po vysadení kortikosteroidov môže trvať týždne až roky.

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

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

Kortikosteroidy sa majú používať opatrne u pacientov s renálnou insuficienciou.

Pri renálnom zlyhaní nie je potrebné upraviť dávkovanie. Metylprednizolón je hemodialyzovateľný.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Priemerné a vysoké dávky hydrokortizónu alebo kortizónu môžu vyvolať zvýšenie krvného tlaku, retenciu soli a vody a zvýšenie vylučovania draslíka. Tieto účinky sa vyskytujú s menšou pravdepodobnosťou pri syntetických derivátoch s výnimkou používania vysokých dávok. Môže byť potrebná diéta s obmedzeným príjmom soli a doplnky draslíka. Všetky kortikosteroidy zvyšujú vylučovanie vápnika.

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Systémové kortikosteroidy nie sú určené na liečbu traumatického úrazu mozgu, a preto sa nemajú používať v tejto indikácii. 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.

Iné

Keďže komplikácie liečby glukokortikoidmi závisia od veľkosti dávky a trvania liečby, v každom individuálnom prípade sa musí posúdiť riziko/prínos, čo sa týka použitej dávky a trvania liečby a čo sa týka dennej alebo intermitentnej liečby.

Na liečbu sa má použiť čo najnižšia možná dávka kortikosteroidov a pokiaľ je možné znížiť dávkovanie, redukcia dávky má byť postupná.

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 antiflogistík 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 solidných 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

Je potrebné dôkladne sledovať rast a vývoj u dojčiat a detí na dlhodobej kortikosteroidovej liečbe.

U detí užívajúcich dlhodobo glukokortikoidy v rozdelených dávkach, môže byť potlačený rast a používanie takejto dávkovacej schémy sa má obmedziť na najzávažnejšie indikácie. Glukokortikoidová liečba každý druhý deň zvyčajne zabraňuje tomuto nežiaducemu účinku alebo ho minimalizuje (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania, Terapia každý druhý deň).

Dojčatá a deti sú pri dlhodobej liečbe kortikosteroidmi vystavené riziku zvýšeného intrakraniálneho tlaku.

Vysoké dávky kortikosteroidov môžu u detí vyvolať pankreatitídu.

MEDROL obsahuje monohydrát laktózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou by nemali užívať tento liek.

MEDROL obsahuje sacharózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy by nemali užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metylprednizolón je substrát enzýmu cytochrómu P450 (CYP) a je metabolizovaný predovšetkým enzýmom CYP3A4. CYP3A4 je dominantný enzým, najčastejšie sa vyskytujúci z CYP podskupiny v pečeni dospelých ľudí. Katalyzuje 6 β -hydroxyláciu steroidov, najdôležitejšiu fázu I metabolického kroku pre endogénne aj syntetické kortikosteroidy. Veľa iných látok je tiež substrátom CYP3A4, z ktorých niektoré (rovnako ako iné liečivá) ovplyvňujú metabolizmus glukokortikoidov indukciou (expresiou) alebo inhibíciou enzýmu CYP3A4.

INHIBÍTORE CYP3A4 – Liečivá, ktoré inhibujú aktivitu enzýmu CYP3A4 zvyčajne znižujú klírens pečene a zvyšujú plazmatické koncentrácie liekov, metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4, ako je metylprednizolón. Za prítomnosti inhibítora CYP3A4 môže byť potrebné dávku prednizolónu titrovať, aby sa zabránilo toxicite steroidov.

INDUKTORE CYP3A4 – Liečivá, ktoré indukujú aktivitu enzýmu CYP3A4 zvyčajne zvyšujú klírens pečene, čo má za následok zníženie plazmatickej koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4. Súbežné podávanie si môže vyžadovať zvýšenie dávkovania metylprednizolónu na dosiahnutie požadovaného účinku.

SUBSTRÁTY CYP3A4 – Za prítomnosti iného substrátu CYP3A4 môže byť klírens pečene metylprednizolónu ovplyvnený, pričom je potrebná zodpovedajúca úprava dávkovania. Je možné, že nežiaduce udalosti súvisiace s používaním niektorého liečiva môžu mať pravdepodobnejší výskyt pri súbežnom podávaní.

ÚČINKY NEOVPLYVNĚVANÉ CYP3A4 – Ďalšie interakcie a účinky, ktoré sa vyskytujú pri metylprednizolóne sú popísané v tabuľke 1 nižšie.

P-glykoproteín INHIBÍTOR/INDUKTOR/SUBSTRÁTY – Môže ovplyvňovať absorpciu metylprednizolónu a jeho distribúciu do tkanív.

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

Tabuľka 1 uvádza zoznam a popis najčastejších a/alebo klinicky dôležitých liekových interakcií alebo účinkov metylprednizolónu.

Tabuľka 1. Dôležité liekové interakcie/účinky pri podávaní s metylprednizolónom

Lieková skupina alebo typ - LIEK alebo LIEČIVO	Interakcia/účinek
Antituberkulikum IZONIAZID	CYP3A4 INHIBÍTOR. Inhibíciou CYP3A4 izoniazid zvyšuje koncentráciu metylprednizolónu. Metylprednizolón môže znížiť koncentráciu izoniazidu zvyšovaním intenzity acetylácie a klirensu izoniazidu.
Antibiotikum, antituberkulotiká RIFAMPICÍN	INDUKTOR CYP3A4
Perorálne antikoagulanciá (antagonisty vitamínu K a non-antagonisty vitamínu K - NOAK (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants))	Účinok súbežného užívania metylprednizolónu s perorálnymi antikoagulanciami môže byť rôzny. Zaznamenal sa zvýšený ako aj znížený účinok týchto antikoagulancií pri súbežnom podávaní s kortikosteroidmi. Preto sa majú sledovať parametre koagulácie na udržanie požadovaných antikoagulačných účinkov.
Antikonvulzíva KARBAMAZEPÍN	INDUKTOR CYP3A4 (a SUBSTRÁT)
Antikonvulzíva FENOBARBITAL FENYTOÍN	INDUKTORY CYP3A4
Anticholinergiká NEUROMUSKULÁRNE BLOKÁTORY	Kortikosteroidy môžu ovplyvňovať účinok anticholinergík. 1) Pri súbežnom používaní vysokých dávok kortikosteroidov a anticholinergík, ako sú neuromuskulárne blokátory, sa zaznamenala akútna myopatia (ďalšie informácie pozri v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Účinky na muskuloskeletálny systém). 2) U pacientov užívajúcich kortikosteroidy sa zaznamenal antagonizmus neuromuskulárnych blokujúcich účinkov pankurónia a vekurónia. Táto interakcia sa môže očakávať pri všetkých kompetitívnych neuromuskulárnych blokátoroch.
Anticholinesterázy	Kortikosteroidy môžu znižovať účinok anticholinesteráz pri myasténii gravis.
Antidiabetiká	Keďže kortikosteroidy môžu zvyšovať koncentráciu glukózy v krvi, môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetík.
Antiemetikum APREPITANT FOSAPREPITANT	INHIBÍTOR CYP3A4 (a SUBSTRÁTY)
Antimykotiká ITRAKONAZOL KETOKONAZOL	INHIBÍTOR CYP3A4 (a SUBSTRÁTY)

Inhibítory aromatázy AMINOGLUTETIMID	Adrenálna supresia indukovaná aminoglutetimidom môže zhoršovať endokrinné zmeny spôsobené dlhodobou liečbou glukokortikoidmi.
Blokátory kalciových kanálov DILTIAZEM	INHIBÍTOR CYP3A4 (a SUBSTRÁT)
Kontraceptíva (perorálne) ETINYLESTRADIOL/ NORETINDRÓN	INHIBÍTOR CYP3A4 (a SUBSTRÁT)
GRAPEFRUITOVÁ ŠŤAVA	INHIBÍTOR CYP3A4
Imunosupresíva CYKLOSPORÍN	INHIBÍTOR CYP3A4 (a SUBSTRÁT) 1) Pri súbežnom používaní cyklosporínu a metylprednizolónu dochádza k vzájomnej inhibícii metabolizmu, ktorá môže zvýšiť plazmatické koncentrácie jedného z liečiv alebo obidvoch liečiv. Preto je možné, že nežiaduce udalosti súvisiace s používaním jednotlivého liečiva sa môžu s vyššou pravdepodobnosťou vyskytovať po súbežnom podávaní. 2) Pri súbežnom používaní metylprednizolónu a cyklosporínu sa zaznamenali kŕčové stavy (pozri časť 4.8).
Imunosupresíva CYKLOFOSFAMID TAKROLIMUS	SUBSTRÁTY CYP3A4
Makrolidové antibiotiká KLARITROMYCÍN ERYTROMYCÍN	INHIBÍTORY CYP3A4 (a SUBSTRÁTY)
Makrolidové antibiotiká TROLEANDOMYCÍN	INHIBÍTOR CYP3A4
NSAID (nesteroidové antiflogistiká) - vysoká dávka kyseliny acetylsalicylovej	1) Ak sa kortikosteroidy používajú s NSAID, môže byť zvýšený výskyt gastrointestinálneho krvácania a ulcerácie. 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.
Antivirotiká	INHIBÍTORY CYP3A4 (a SUBSTRÁTY)
INHIBÍTORY HIV-PROTEÁZY	1) Inhibítory proteázy, ako je indinavir a ritonavir, môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie kortikosteroidov. 2) Kortikosteroidy môžu indukovať metabolizmus inhibítorov HIV-proteáz, čo vedie k zníženým plazmatickým koncentráciám.
KOBICISTÁT	INHIBÍTOR CYP3A4
Lieky znižujúce hladinu draslíka	Ak sa kortikosteroidy podávajú súbežne s liekmi znižujúcimi hladinu draslíka (napr. diuretiká), je potrebné intenzívne sledovať možný vývoj hypokaliémie. Zvýšené riziko hypokaliémie je aj pri súbežnom podávaní amfotericínu B, xanténov alebo beta2 agonistov.
Ľubovník 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

Ak sa v štúdiách na zvieratách podávali vysoké dávky kortikosteroidov samiciam, došlo v niektorých prípadoch k malformáciám plodu. Avšak sa nepreukázalo, že kortikosteroidy spôsobujú kongenitálne anomálie, keď sa podávajú gravidným ženám.

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

Niektoré kortikosteroidy ľahko prechádzajú placentou. V jednej retrospektívnej štúdii sa zistil zvýšený výskyt novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou matkám, ktoré užívali kortikosteroidy. 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 vysoké dávky glukokortikosteroidov sa musia pozorne sledovať a vyhodnocovať na príznaky adrenálnej insuficiencie, hoci adrenálna insuficiencia u novorodencov exponovaných kortikoidmi in utero je zriedkavá.

Nie sú známe účinky kortikosteroidov na pôrod.

U novorodencov matiek dlhodobo liečených kortikosteroidmi sa pozorovali katarakty.

Dojčenie

Kortikosteroidy sa vylučujú do materského mlieka.

Kortikosteroidy distribuované do materského mlieka môžu potláčať rast a spolupôsobiť s tvorbou endogénnych glukokortikoidov u dojčených detí.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu 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 by pacienti nemali viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka 2. Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov (MedDRA v. 18.0)	Frekvencia neznáma (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	oportúnna infekcia, infekcia, peritonitída [†]
Poruchy imunitného systému	hypersenzitívne reakcie na liek, anafylaktické reakcie, anafylaktoidné reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukocytóza

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, hypokalemičná alkalóza, dyslipidémia, porucha glukózovej tolerancie, zvýšená potreba inzulínu (alebo perorálnych antidiabetík pri cukrovke), lipomatóza, zvýšená chuť do jedla (ktorá môže viesť k zvýšeniu hmotnosti)
Psychické poruchy	afektívna porucha (vrátane depresívnej nálady, euforickej nálady, afektívnej lability, závislosti od liekov, samovražedných myšlienok), psychotická porucha (vrátane mánie, preludu, halucinácie a schizofrénie), duševná porucha, zmena osobnosti, stav zmätenosti, úzkosť, kolísanie nálady, abnormálne správanie, insomnia, podráždenosť
Poruchy nervového systému	zvýšený intrakraniálny tlak (s edémom papily [benígna intrakraniálna hypertenzia]), záchvat, amnézia, kognitívna porucha, závraty, bolesť hlavy
Poruchy oka	chorioretinopatia, katarakta, glaukóm, exoftalmus, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	kongestívne zlyhanie srdca (u náchylných pacientov)
Poruchy ciev	trombotické príhody, hypertenzia, hypotenzia, sčervenenie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	pľúcna embólia, čkanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	peptický vred (s možnou perforáciou a hemorágiou peptického vredu), intestinálna perforácia, gastrická hemorágia, pankreatitída, ulcerózna ezofagitída, ezofagitída, abdominálna distenzia, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém, hirsutizmus, petéchie, ekchymóza, atrofia kože, erytém, hyperhidróza, kožné strie, vyrážka, pruritus, urtikária, akné, panikulitída*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalová slabosť, myalgia, myopatia, svalová atrofia, osteoporóza, osteonekróza, patologická zlomenina, neuropatická artropatia, artralgia, rastová retardácia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	nepravidelná menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	porucha hojenia, periférny opuch, únava, nepokoj
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**
Otravy, úrazy a komplikácie liečebného postupu	kompresívna fraktúra chrčtice, ruptúra šľachy

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

* 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 kortikosteroidmi. Hlásenia o akútnej toxicite a/alebo úmrtí z predávkovania kortikosteroidmi sú zriedkavé. Pri predávkovaní nie je dostupné žiadne špecifické antidotum; liečba je podporná a symptomatická. Metylprednizolón je možné dialyzovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Metylprednizolón je silný protizápalový steroid. Má väčší protizápalový účinok ako prednizolón a menšiu tendenciu indukovať retenciu sodíka a vody ako prednizolón. Relatívna účinnosť metylprednizolónu oproti hydrokortizónu je minimálne štyri ku jednej.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika metylprednizolónu je lineárna, nezávislá od spôsobu podania.

Absorpcia

Metylprednizolón sa rýchlo absorbuje a maximálne plazmatické koncentrácie metylprednizolónu sa dosahujú približne 1,5 až 2,3 hodín po perorálnom podaní normálnym zdravým jedincom. Absolútna biologická dostupnosť metylprednizolónu po perorálnom podaní je u normálnych zdravých jedincov zvyčajne vysoká (82 % až 89 %).

Distribúcia

Metylprednizolón sa značne distribuuje do tkanív, prestupuje hematoencefalickou bariérou 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 metylprednizolón metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity; hlavné sú 20 α -hydroxymetylprednizolón a 20 β -hydroxymetylprednizolón. Metabolizmus v pečeni sa uskutočňuje predovšetkým prostredníctvom enzýmu CYP3A4. Zoznam liekových interakcií na základe metabolizmu indukovaného CYP3A4 pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie.

Metylprednizolón, ako veľa substrátov CYP3A4, môže byť tiež substrátom pre transportný proteín p-glykoproteín s ATP viažucou kazetou (ABC), ovplyvňujúci tkanivovú distribúciu a interakcie s inými liekmi, pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie.

Eliminácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinická databáza v kombinácii s údajmi bezpečnosti zozbieranými počas mnohých rokov klinických skúseností a pozorovaní po uvedení lieku na trh, podporuje bezpečnosť tabliet metylprednizolónu ako silného protizápalového liečiva pri krátkodobých zápalových poruchách.

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 cicavčom 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 potkaních hepatocytoch pri 5 až 1 000 mikrogramov/ml. Okrem toho z prieskumu zverejnených údajov vyplýva, že prednizolónfarnezylát (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 incidencie 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 zvierat, pokiaľ užívali dávky ekvivalentné k ľudským dávkam. V reprodukčných štúdiách na zvieratách, glukokortikoidy ako metylprednizolón zvýšili incidenciu malformácií (rázštep podnebia, kostrové malformácie), embryo-fetálnej letality (napr. zvýšenie resorpcií) a vnútromaternicového spomalenia rastu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

MEDROL 4 mg

monohydrát laktózy
sacharóza

kalciumstearát
kukuričný škrob

MEDROL 16 mg
monohydrát laktózy
sacharóza
tekutý parafín
kalciumstearát
kukuričný škrob

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

MEDROL 4 mg, PVC/Al blister a HDPE fľaša: 3 roky
MEDROL 16 mg, PVC/Al blister: 5 rokov
MEDROL 16 mg, HDPE fľaša: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.
Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

MEDROL 4 mg:
PVC/Al blister alebo HDPE fľaša s PP uzáverom
Veľkosť balenia: 30 x 4 mg, 100 x 4 mg

MEDROL 16 mg:
PVC/Al blister alebo HDPE fľaša s PP uzáverom
Veľkosť balenia: 14 x 16 mg, 50 x 16 mg

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

MEDROL 4 mg: 56/0156/88-CS
MEDROL 16 mg: 56/0302/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 1988

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. augusta 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026