

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Solu-Medrol 62,5 mg/ml

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Balení v dvoukomorové lahvičce Act-O-Vial:

methylprednisolonum 125 mg ve 2 ml roztoku (ve formě *methylprednisoloni natrii succinas* 165,75 mg) nebo 250 mg ve 4 ml roztoku (ve formě *methylprednisoloni natrii succinas* 331,5 mg).

Balení v lahvičce s práškem pro přípravu injekčního roztoku a s lahvičkou rozpouštědla

methylprednisolonum 500 mg v 8 ml roztoku (ve formě *methylprednisoloni natrii succinas* 663 mg) nebo 1000 mg v 16 ml roztoku (ve formě *methylprednisoloni natrii succinas* 1330 mg).

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Přípravek je určen pro intravenózní a intramuskulární podání.

Popis přípravku:

- a) bílý nebo téměř bílý lyofilizát
- b) čirý bezbarvý roztok (rozpuštědlo)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

ENDOKRINNÍ PORUCHY

- primární a sekundární adrenokortikální insuficience (lékem volby je hydrokortison nebo kortison; syntetických analogů lze v případě potřeby používat spolu s mineralokortikoidy, u kojenců je suplementace mineralokortikoidů obzvláště důležitá)
- akutní adrenokortikální insuficience (hydrokortison nebo kortison jsou léky volby, může být nutná suplementace mineralokortikoidů, zvláště při použití syntetických analogů)
- šokový stav v důsledku adrenokortikální insuficience, šokový stav s možnou účastí adrenokortikální insuficience neodpovídající na konvenční léčbu
- před operací a v případě těžkého poranění nebo onemocnění, u pacientů se známou adrenální insuficiencí nebo při pochybách o adrenokortikální rezervě
- vrozená adrenální hyperplazie
- nehnisavá tyreoiditida
- hyperkalcémie spojená s onkologickým onemocněním.

ONEMOCNĚNÍ REVMAICKÉHO PŮVODU

Jako doplňková terapie pro krátkodobou aplikaci (překlenout akutní epizodu nebo exacerbaci) při:

- posttraumatické osteoartritidě
- synovitidě při osteoartritidě
- revmatoidní artritidě, včetně juvenilní revmatoidní artritidy (vybrané případy mohou vyžadovat udržovací léčbu nízkými dávkami)

- akutní a subakutní bursitidě
- epikondylitidě
- akutní nespecifické tendosynovitidě
- akutní dnavé artritidě
- psoriatické artritidě
- ankylózní spondylitidě.

SYSTÉMOVÁ AUTOIMUNNÍ ONEMOCNĚNÍ (imunokomplexová)

Během exacerbace nebo jako udržovací terapie ve vybraných případech při:

- systémovém lupus erythematoses (a lupoidní nefritidě)
- akutní revmatické kardiitidě
- systémové dermatomyositidě (polymyositidě)
- polyarteritis nodosa
- Goodpastureově syndromu.

KOŽNÍ ONEMOCNĚNÍ

- pemfigus
- těžké erythema multiforme (Stevens-Johnsonův syndrom)
- exfoliativní dermatitida
- bulózní herpetiformní dermatitida
- těžká seborrhoická dermatitida
- těžká psoriáza
- mycosis fungoides.

ALERGICKÉ STAVY

Těžké nebo nevládnutelné stavy běžnou léčbou při:

- asthma bronchiale
- kontaktní dermatitidě
- atopické dermatitidě
- sérové nemoci
- sezónní nebo celoroční alergické rhinitidě
- reakcích přecitlivělosti na léčivé přípravky
- urtikariálních posttransfúzních reakcích
- akutním neinfekčním laryngeálním edému

OČNÍ ONEMOCNĚNÍ

Těžký akutní a chronický alergický a zánětlivý proces postihující oko jakým je:

- herpes zoster ophthalmicus
- iritida, iridocyklitida
- chorioretinitida
- difúzní posteriorní uveitida a chorioiditida
- neuritida optiku
- sympatická oftalmie
- zánět předního segmentu
- alergická konjunktivitida
- alergická marginální ulcerace rohovky
- keratitida.

GASTROINTESTINÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ

K překlenutí závažných období onemocnění při:

- ulcerózní kolitidě (systémová terapie)
- regionální enteritidě (systémová terapie).

RESPIRAČNÍ ONEMOCNĚNÍ

- plicní sarkoidóza
- berylióza

- fulminantní nebo diseminovaná tuberkulóza plic, pokud se přípravek podává současně s příslušnou antituberkulózní chemoterapií
- Loefflerův syndrom nezvládnutelný jinými prostředky
- aspirační pneumonie
- středně těžká až těžká pneumocystová pneumonie u nemocných s AIDS (jako doplňková léčba v průběhu prvních 72 hodin léčby infekce *Pneumocystis carinii*)
- exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN).

HEMATOLOGICKÉ PORUCHY

- získaná (autoimunitní) hemolytická anémie
- idiopatická trombocytopenická purpura u dospělých (pouze i.v.; i.m. aplikace je kontraindikována)
- sekundární trombocytopenie u dospělých
- erytoblastopenie (anémie červených krvinek)
- vrozená (erytroidní) hypoplastická anémie.

NEOPLASTICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Při paliativní léčbě:

- leukémií a lymfomů u dospělých
- akutní leukémie dětského věku
- ke zlepšení kvality života nemocných v terminální fázi nádorového onemocnění.

EDEMATÓZNÍ STAVY

- k vyvolání diurézy nebo remise proteinurie u nefrotického syndromu bez urémie.

NERVOVÝ SYSTÉM

- mozkový edém při nádoru - primárním či metastatickém, nebo v souvislosti s chirurgickým zákrokem nebo radiační terapií
- akutní exacerbace sclerosis multiplex
- akutní poranění míchy. Léčbu je nutno zahájit do osmi hodin od úrazu.

RŮZNÉ

- tuberkulózní meningitida s obstrukcí likvorových cest nebo hrozící obstrukcí, pokud se použije současně s příslušnou antituberkulózní chemoterapií
- ***trichinóza s neurologickým nebo myokardiálním postižením***
- orgánové transplantace
- **prevence nevolnosti a zvracení při protinádorové chemoterapii.**

4.2. Dávkování a způsob podávání

METHYLPREDNISOLON SE PODÁVÁ VE FORMĚ INTRAVENÓZNÍ INJEKCE NEBO INFUZE NEBO VE FORMĚ INTRAMUSKULÁRNÍ INJEKCE. PŘI LÉČBĚ AKUTNÍCH STAVŮ SE DÁVÁ PŘEDNOST PODÁNÍ VE FORMĚ INTRAVENÓZNÍ INJEKCE. DOPORUČENÉ DÁVKY JSOU UVEDENY NÍŽE. DÁVKY POUŽÍVANÉ U DĚTÍ JSOU ZPRAVIDLA NIŽŠÍ, AVŠAK MĚLY BY BÝT VOLENY SPÍŠE NA ZÁKLADĚ ZÁVAŽNOSTI ZDRAVOTNÍHO STAVU A ODPOVĚDI NA LÉČBU NEŽ PODLE VĚKU A TĚLESNÉ VÁHY. DÁVKY UŽÍVANÉ V PEDIATRII BY NEMĚLY BÝT NIŽŠÍ NEŽ 0,5 MG/KG ZA 24 HODIN. U DĚTÍ S AKUTNÍ LARYNGITIDOU MŮŽE DÁVKA DOSÁHNOUT 3-4 MG/KG, U DĚTÍ S AKUTNÍ EXACERBACÍ BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU MŮŽE DÁVKA DOSÁHNOUT 10 MG/KG. U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ S ANAFYLAXÍ A S POLYTRAUMATEM MŮŽE DÁVKA DOSÁHNOUT 30 MG/KG.

DOPLŇUJÍCÍ LÉČBA PŘI ŽIVOT OHROŽUJÍCÍCH STAVECH

Doporučená dávka přípravku Solu-Medrol je 30 mg/kg methylprednisolonu, aplikovaného i.v. po dobu alespoň 30 minut. Tuto dávku lze opakovat každých 4-6 hodin až po dobu 48 hodin (viz též 4.4 Zvláštní upozornění).

REVMATICKÁ ONEMOCNĚNÍ NEREAGUJÍCÍ NA STANDARDNÍ LÉČBU (NEBO V PRŮBĚHU EXACERBACÍ)

Uvedené léčebné režimy se podávají ve formě pulzní intravenózní léčby v průběhu nejméně 30 minut. Léčba se může v průběhu týdne opakovat v případě, že nedojde ke zlepšení nebo dle potřeb zdravotního stavu nemocného.

1 g/den po dobu 1 až 4 dnů nebo

1 g jednorázově 1x měsíčně po dobu 6 měsíců

SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMADODES NEREAGUJÍCÍ NA STANDARDNÍ LÉČBU (NEBO V PRŮBĚHU EXACERBACÍ)

Podává se 1 g denně ve formě pulzní intravenózní léčby v průběhu nejméně 30 minut po dobu 3 dnů. Léčba se může v průběhu týdne opakovat v případě, že nedojde ke zlepšení nebo dle potřeb zdravotního stavu nemocného.

SCLEROSIS MULTIPLEX NEREAGUJÍCÍ NA STANDARDNÍ LÉČBU (NEBO V PRŮBĚHU EXACERBACÍ)

Podává se 1 g denně ve formě pulzní intravenózní léčby v průběhu nejméně 30 minut po dobu 3 – 5 dnů. Léčba se může v průběhu týdne opakovat v případě, že nedojde ke zlepšení nebo dle potřeb zdravotního stavu nemocného.

EDÉMOVÉ STAVY JAKO NAPŘ. GLOMERULONEFRITIDA NEBO LUPIODNÍ NEFRITIDA (NEBO V PRŮBĚHU EXACERBACÍ)

Uvedené léčebné režimy se podávají ve formě pulzní intravenózní léčby v průběhu nejméně 30 minut. Léčba se může v průběhu týdne opakovat v případě, že nedojde ke zlepšení nebo dle potřeb zdravotního stavu nemocného.

30 mg/kg každý druhý den po dobu 4 dnů nebo

1 g/den po dobu 3, 5 nebo 7 dnů.

TERMINÁLNÍ FÁZE NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ

Podává se intravenózně 125 mg/den po dobu až 8 týdnů.

PREVENCE NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ V SOUVISLOSTI S PROTIÁDOROVOU CHEMOTERAPIÍ

Mírně až středně těžce emetogenní chemoterapie: Solu-Medrol 250 mg i.v. aplikovat po dobu alespoň 5 minut jednu hodinu před zahájením chemoterapie, na začátku chemoterapie a při propuštění. Ke zvýšení účinku lze použít spolu s první dávkou Solu-Medrolu i injekce chlorovaného fenothiazinu.

Silně emetogenní chemoterapie: Solu-Medrol 250 mg aplikovat alespoň po dobu 5 minut s příslušnými dávkami metoklopramidu nebo butyrofenonu jednu hodinu před zahájením chemoterapie, pak Solu-Medrol 250 mg i.v. na začátku chemoterapie a v době propuštění.

AKUTNÍ PORANĚNÍ MÍCHY

Terapie musí být zahájena do 8 hodin od úrazu.

Při zahájení léčby do 3 hodin od úrazu: Zahajuje se dávkou 30 mg/kg tělesné hmotnosti methylprednisolonu i.v. ve formě bolusu během 15 minut za pečlivé lékařské kontroly. Po 45minutové přestávce následuje kontinuální infúze 5,4 mg/kg/hodinu po dobu 23 hodin.

Při zahájení léčby v průběhu 3 – 8 hodin od úrazu: Zahajuje se dávkou 30 mg/kg tělesné hmotnosti methylprednisolonu i.v. ve formě bolusu během 15 minut za pečlivé lékařské kontroly. Po 45minutové přestávce následuje kontinuální infúze 5,4 mg/kg/hodinu po dobu 47 hodin. Přípravek by měl být podáván odděleně od ostatní infuzí léčby.

PNEUMONIE ZPŮSOBENÁ PNEUMOCYSTIS CARINII U NEMOCNÝCH S AIDS

Léčba by měla být zahájena v průběhu prvních 72 hodin antibiotické léčby.

Je možno podávat 40 mg i.v. každých 6 až 12 hodin s postupným snižováním po dobu maximálně 21 dní nebo do ukončení léčby pneumocystové infekce.

V důsledku zvýšeného výskytu reaktivace tuberkulózy u nemocných s AIDS by u této vysoce rizikové skupiny mělo být v průběhu léčby kortikosteroidy zvaženo podání protimykobakteriální léčby.

Nemocní by měli být rovněž sledováni na výskyt jiných latentních infekcí.

EXACERBACE CHRONICKÉ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOCI (CHOPN)

Používají se dva léčebné režimy:

0,5 mg/kg intravenózně po 6 hodinách po dobu 72 hodin nebo
125 mg intravenózně každých 6 hodin po dobu 72 hodin s postupným snižováním dávky a přechodem na perorální léčbu. Celková doba podání kortikosteroidů by měla trvat alespoň 2 týdny.

JAKO DOPLŇKOVÁ LÉČBA V DALŠÍCH INDIKACÍCH

Počáteční dávka se pohybuje mezi 10 až 500 mg podle klinických potíží, které se léčí. Těžké akutní stavy si mohou vyžádat po krátké období vyšší dávky. Počáteční dávku, až 250 mg, je nutno aplikovat i.v. po dobu alespoň 5 minut; dávka vyšší než 250 mg se aplikuje nejméně 30 minut. Následné dávky lze podávat i.v. nebo i.m. v intervalech podle odpovědi pacienta a klinického stavu. Léčba kortikosteroidy představuje doplněk a ne náhradu běžné léčby.

K zabránění problémům s kompatibilitou a stabilitou je vhodné přípravek podávat kdykoliv je to možné odděleně buď jako bolus nebo oddělenou žilní linkou.

4.3 Kontraindikace

Methylprednisolon sukcinát je kontraindikován:

- u pacientů se systémovými mykózami
- u pacientů se známou přecitlivělostí na methylprednisolon nebo některou složku přípravku.
- pro intratekální podání

Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami je u nemocných užívajících imunosupresivní dávky kortikosteroidů kontraindikováno.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Imunosupresivní účinek/zvýšená náchylnost k infekcím

Kortikosteroidy mohou zvýšit náchylnost k infekci, mohou maskovat některé známky infekce a během jejich podávání se mohou objevit nové infekce. Při používání kortikosteroidů lze pozorovat sníženou rezistenci a neschopnost lokalizovat infekci. U nemocných léčených kortikosteroidy samotnými nebo v kombinaci s jinými imunosupresivy, která ovlivňují buněčnou nebo humorální imunitu nebo funkce neutrofilů, se může v kterékoliv lokalizaci vyskytnout jakákoliv virová, bakteriální, mykotická, protozoární nebo parazitární infekce. Tyto infekce mohou být mírné, avšak mohou být i závažné s fatálním průběhem. Výskyt infekčních komplikací vzrůstá se zvyšující se dávkou kortikosteroidů.

Osoby užívající léky, které potlačují imunitní systém, jsou náchylnější k infekcím než zdraví jedinci. Například plané neštovice a spalničky, mohou mít vážnější, nebo dokonce fatální průběh u dětí s oslabenou imunitou nebo dospělých užívajících kortikosteroidy.

Kortikosteroidy používat s velkou opatrností u pacientů se známou nebo suspektní parazitární infekcí, jako je napadení strongyloidy (vlasovec), což může vést k superinfekci strongyloidů a šíření larev migrací, často doprovázené těžkou enterokolitidou a potenciálně smrtelnou gram-negativní infekcí krve.

Role kortikosteroidů u septického šoku byla sporná, časné studie uváděly jak prospěšné tak i škodlivé účinky. V nedávné době byly doplňkové kortikosteroidy navrženy jako prospěšné u pacientů se stálým septickým šokem, kteří trpí nedostatečností nadledvin. Nicméně, jejich rutinní použití při septickém šoku se nedoporučuje. Systematické přezkoumání krátkodobých, vysokodávkových kortikosteroidů jejich používání nepodpořilo. Nicméně, meta-analýzy a revize ukazují, že delší podávání (5-11 dní) nízkých dávek kortikosteroidů může vést ke snížení mortality.

Očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami je u nemocných užívajících imunosupresivní dávky kortikosteroidů kontraindikováno.

Vakcíny obsahující mrtvé či inaktivované mikroorganismy mohou být nemocným na imunosupresivních dávkách kortikosteroidů podávány, avšak odpověď na tyto vakcíny může být oslabena.

Indikovaná imunizace může být prováděna u nemocných na neimunosupresivních dávkách kortikosteroidů.

Použití kortikoidů při aktivní tuberkulóze je nutno omezit na případy fulminantní nebo diseminované tuberkulózy, kdy se kortikosteroid podává při léčbě onemocnění ve spojení s příslušným antituberkulózním režimem.

Jsou-li kortikosteroidy indikovány u pacientů s latentní tuberkulózou nebo tuberkulinovou reaktivitou, je nutné tyto pacienty pozorně sledovat, protože může dojít k reaktivaci onemocnění. Během dlouhodobé léčby kortikosteroidy by měli tito pacienti dostávat chemoprophylaxi.

Kaposiho sarkom byl hlášen u pacientů léčených kortikosteroidy. Vysazení kortikosteroidů může mít za následek klinické remise.

Krev a lymfatický systém

Kyselinu acetylsalicylovou a nesteroidní protizánětlivé látky používat s opatrností v kombinaci s kortikosteroidy.

Účinky na imunitní systém

Mohou se vyskytnout alergické reakce. Protože u pacientů léčených kortikosteroidy došlo ojediněle ke vzniku kožních reakcí a anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, je třeba před podáním učinit řádná bezpečnostní opatření, zvláště má-li pacient v anamnéze alergii na jakýkoliv lék.

Účinky na endokrinní systém

Farmakologické dávky kortikosteroidů podávaných po delší dobu mohou vést k supresi osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) (sekundární nedostatečnost kůry nadledvin). Stupeň a trvání vzniklé adrenokortikální nedostatečnosti jsou u pacientů rozdílné a závisí na dávce, frekvenci, čase podání a délce léčby glukokortikoidy. Tento účinek lze minimalizovat pomocí podávání přípravku obden.

Kromě toho může dojít k akutní nedostatečnosti nadledvin vedoucí k fatálnímu konci, pokud jsou glukokortikoidy vysazeny náhle.

Lékem vyvolaná sekundární nedostatečnost nadledvin může být tedy minimalizována postupným snižováním dávky. Tento typ relativní nedostatečnosti může přetrvávat i několik měsíců po ukončení léčby, proto by měla být v každé stresové situaci vzniklé v tomto období, obnovena hormonální terapie. Protože sekrece mineralokortikoidů může být snížena, podávat souběžně sůl a/nebo mineralokortikoidy.

U pacientů léčených kortikosteroidy, kteří jsou vystaveni neobvyklému stresu, je indikována zvýšená dávka rychle účinkujících kortikosteroidů před, během a po stresující situaci.

Steroid "abstinenční syndrom", zdánlivě nesouvisející s adrenokortikální nedostatečností, se může také vyskytnout po náhlém vysazení glukokortikoidů. Tento syndrom zahrnuje příznaky, jako jsou: nechutenství, nevolnost, zvracení, letargie, bolesti hlavy, horečka, bolesti kloubů, deskvamace, bolesti svalů, ztráta hmotnosti a/nebo hypotenze. Tyto účinky jsou vyvolány spíše náhlou změnou koncentrace glukokortikoidů než nízkou hladinou kortikosteroidů.

Vzhledem k tomu, že glukokortikoidy mohou vyvolat nebo zhoršit Cushingův syndrom, nepodávat glukokortikoidy pacientům s Cushingovou nemocí.

U pacientů s hypotyreózou je účinek kortikosteroidů větší.

Poruchy metabolismu a výživy

Kortikosteroidy, včetně methylprednisolonu, mohou zvýšit hladinu glukózy v krvi, zhoršit již existující diabetes a učinit náchylným na diabetes mellitus pacienty dlouhodobě léčené kortikosteroidy.

Psychiatrické účinky

V průběhu léčby kortikoidy se mohou vyskytnout psychické poruchy včetně euforie, insomnie, změn nálady, změn osobnosti, závažných depresivních a psychotických stavů. Rovněž může dojít ke zhoršení stávající emoční nestability nebo psychotických tendencí.

U systémových steroidů se mohou vyskytnout potenciálně závažné psychiatrické nežádoucí účinky. Příznaky se zpravidla objeví během několika dní nebo týdnů po zahájení léčby. Většina reakcí se obnoví buď po snížení dávky nebo vysazení, i když specifická léčba může být nezbytná. Po vysazení kortikoidů byly hlášeny psychologické účinky, frekvence není známa. Pacienti/pečovatelé by měli být podporováni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacienta vyskytnou psychické příznaky, zejména pokud je podezření na depresivní náladu nebo sebevražedné myšlenky. Pacienti/pečovatelé by měli dávat pozor na možné duševní poruchy, které se mohou objevit buď během nebo bezprostředně po snižování dávky/vysazení systémových steroidů.

Účinky na nervový systém

Kortikosteroidy používat s opatrností u pacientů trpících záchvaty.

Kortikosteroidy používat s opatrností u pacientů s myasthenia gravis. (viz také myopatie v Muskuloskeletálních účincích níže).

Účinky na oči

U nemocných s očním postižením při infekci herpes simplex a herpes zoster ophthalmicus by měly být kortikosteroidy podávány s opatrností vzhledem k hrozbě perforace rohovky.

Dlouhodobé užívání kortikosteroidů může způsobit posteriorní subkapsulární katarakty a nukleární katarakty (zejména u dětí), exoftalmus, nebo zvýšený nitrooční tlak, což může vést ke glaukomu s možným poškozením optického nervu. Vznik sekundární plísňové a virové infekce oka může být vyšší u pacientů léčených glukokortikoidy

Účinky na kardiovaskulární systém

Nežádoucí účinky glukokortikoidů na kardiovaskulární systém, jako je dyslipidémie a hypertenze, mohou léčené pacienty s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory učinit náchylnými pro další kardiovaskulární účinky, pokud jsou podávány vysoké dávky a dlouhodobě. Proto u těchto pacientů používat kortikosteroidy uváženě a věnovat pozornost riziku změny a v případě potřeby dalšímu monitorování srdeční činnosti. Nízká dávka a střídavé podávání může snížit výskyt komplikací léčby kortikosteroidy.

Po rychlém intravenózním podání velkých dávek methylprednisolonu (více než 0,5 g podaného za méně než 10 minut) byly hlášeny poruchy srdečního rytmu a/nebo cirkulační kolaps a/nebo srdeční zástava. Po podání velké dávky methylprednisolonu byl hlášen výskyt bradykardie, jejíž výskyt nemusí být závislý na rychlosti podání nebo délky trvání infúze.

Systémové kortikosteroidy používat v případě srdečního selhání s opatrností a pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Účinky na cévní systém

Steroidy používat s opatrností u pacientů s hypertenzí.

Účinky na gastrointestinální systém

Neexistuje obecná shoda, zda kortikosteroidy jsou samy o sobě zodpovědné za žaludeční vředy, které se vyskytly v průběhu léčby, nicméně léčba glukokortikoidy může maskovat příznaky žaludečního vředu, takže k perforaci nebo krvácení může dojít bez výrazných bolestí.

U nemocných s nespecifickou ulcerózní kolitidou by měly být kortikosteroidy podávány s opatrností v případě hrozby perforace, abscesu nebo jiných hnisavých infekcí, u nemocných s divertikulitidou, čerstvými střevními anastomózami, nebo aktivními nebo latentními peptickými vředy.

Hepatobiliární účinky

Vysoké dávky kortikosteroidů mohou způsobit akutní zánět slinivky břišní.

Účinky na muskuloskeletální systém

Po podání vysokých dávek kortikosteroidů byly hlášeny případy akutní myopatie; nejčastěji tyto případy zahrnovaly nemocné s poruchami nervosvalového přenosu (myastenie gravis) nebo nemocné souběžně užívající anticholinergika, jakou jsou přípravky ovlivňující nervosvalový přenos (pankuronium). Tyto formy akutní myopatie mají generalizovanou formu, mohou postihovat oční a dýchací svalstvo a mohou vyústit v kvadruparézu. Může dojít ke zvýšení hladiny kreatin kinázy. Po vysazení kortikosteroidů může klinické zlepšení a zotavení vyžadovat týdny až měsíce.

Osteoporóza je běžný, ale zřídka rozpoznáný nežádoucí účinek spojený s dlouhodobým užíváním vysokých dávek glukokortikoidů.

Poruchy ledvin a močových cest

Kortikosteroidy používat s opatrností u pacientů s nedostatečností ledvin.

Vyšetření

Průměrné a vysoké dávky hydrokortizonu nebo kortizonu mohou způsobit zvýšení krevního tlaku, retenci sodíku a vody, a zvýšené vylučování draslíku. Je méně pravděpodobné, že se tyto účinky vyskytnou u syntetických derivátů, s výjimkou jejich použití ve vysokých dávkách. Dietní omezení soli a doplnění draslíku může být nezbytné. Všechny kortikoidy zvyšují vylučování vápníku.

Poranění, otravy a komplikace

Výsledky multicentrické studie dokazují, že methylprednisolon sukcinát sodný by se neměl používat rutinně k léčbě poranění hlavy. Výsledky studie odhalily zvýšenou mortalitu za 2 týdny nebo 6 měsíců, po zranění u pacientů, kterým byl podáván methylprednisolon sukcinát sodný v porovnání s pacienty léčenými placebem. Nebyla stanovena příčinná souvislost s léčbou methylprednisolon sukcinátem sodným.

Jiné nežádoucí příhody

Opatrnost se doporučuje při dlouhodobé léčbě kortikosteroidy u starších lidí vzhledem k potenciálnímu zvýšení rizika osteoporózy, stejně jako zvýšenému riziku zadržování tekutin s možností výsledné hypertenze.

Protože komplikace léčby glukokortikoidy závisí na velikosti dávky a délce léčby, je nutno v každém jednotlivém případě zvážit riziko/přínos ve vztahu k dávce a trvání léčby, zda použít denní nebo přerušovanou léčbu.

Pro kontrolu stavu by měla být použita nejnižší možná dávka kortikosteroidu, a pokud je možné snížení dávky, mělo by být postupné.

Pediatrická populace

Informace o některých složkách přípravku

Tento přípravek obsahuje benzylalkohol. Po aplikaci přípravku obsahujícího benzylalkohol u

předčasně narozených dětí byl hlášen výskyt fatálního „gasping syndromu“.

Pečlivě sledovat růst a vývoj kojenců a dětí dlouhodobě léčených kortikosteroidy. Růst může být potlačen u dětí, kterým jsou glukokortikoidy podávány dlouhodobě, denně v rozdělených dávkách a použití takového režimu by mělo být omezeno na nejnnutnější případy. Střídaté podávání glukokortikoidů obvykle zabrání vzniku nebo minimalizuje tyto nežádoucí účinky.

Kojenci a děti dlouhodobě léčené kortikosteroidy jsou více ohroženy výskytem zvýšeného nitrolebního tlaku.

Vysoké dávky kortikosteroidů mohou u dětí vyvolat zánět slinivky břišní.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Methylprednisolon je substrátem pro cytochrom P450 (CYP) a je metabolizován především enzymem CYP3A4. CYP3A4 je dominantní enzym z nejpočetnější CYP podskupiny v játrech dospělých lidí. Katalyzuje 6β-hydroxylaci steroidů, hlavní fázi I metabolického kroku pro endogenní a syntetické kortikoidy. Mnoho dalších sloučenin jsou také substrátem CYP3A4, některé z nich (stejně jako jiné léky) prokázaly, že mění metabolismus glukokortikoidů indukci (exprese) nebo inhibicí enzymu CYP3A4.

CYP3A4 inhibitory - Léky, které inhibují aktivitu CYP3A4 obecně snižují jaterní clearance a zvyšují plazmatické koncentrace CYP3A4 léků, jako je methylprednisolon. V přítomnosti inhibitoru CYP3A4 může být potřeba titrovat dávku methylprednisolonu, aby se zabránilo vzniku steroidní toxicity.

Induktory CYP3A4 - Léky, které indukují aktivitu CYP3A4 obecně zvyšují jaterní clearance, což vede ke snížení plazmatické koncentrace léků, které jsou substrátem pro CYP3A4. Současné podávání může k dosažení požadovaného výsledku vyžadovat zvýšení dávky methylprednisolonu.

Substráty CYP3A4 - v přítomnosti jiného substrátu pro CYP3A4 může být jaterní clearance methylprednisolonu inhibována nebo indukována, s odpovídajícími úpravami dávkování. Je možné, že nežádoucí účinky spojené s užíváním léku samotného se mohou pravděpodobněji vyskytnout při souběžném podávání.

NON-CYP3A4-zprostředkované účinky - Další interakce a účinky, které se objevují u methylprednisolonu, jsou popsány v tabulce 2 níže.

Tabulka 2 obsahuje seznam a popis nejčastějších a/nebo klinicky významných lékových interakcí nebo účinků methylprednisolonu.

Tabulka 2. Významné lékové nebo látkové interakce/účinky s methylprednisolonem

| Třída nebo typ léku - LÉK nebo LÁTKA | Interakce/Účinek |
|---|---|
| Antibakteriální - ISONIAZID | CYP3A4 INHIBITOR. Navíc, je možný účinek methylprednisolonu na rychlost acetylace a clearance isoniazidu. |
| Antibiotikum, Antituberkulotikum - RIFAMPIN | CYP3A4 INDUKTOR |
| Antikoagulancia (perorální) | Vliv methylprednisolonu na perorální antikoagulancia je variabilní. Existují údaje jak o zvýšení i o snížení účinku antikoagulačních, pokud jsou podávány současně s kortikosteroidy. Proto by se k udržení požadovaného antikoagulačního účinku měly monitorovat indexy. |
| Antikonvulziva - CARBAMAZEPIN | CYP3A4 INDUKTOR(a SUBSTRÁT) |
| Antikonvulziva - FENOBARBITAL | CYP3A4 INDUKTOR |

| Třída nebo typ léku - LÉK nebo LÁTKA | Interakce/Účinek |
|---|---|
| - FENYTOIN | |
| Anticholinergika - NEUROMUSKULÁRNÍ BLOKÁTORY | Kortikosteroidy mohou ovlivnit účinek anticholinergik. 1) při současném podávání vysokých dávek kortikosteroidů a anticholinergik, jako jsou neuromuskulární blokátory byla hlášena akutní myopatie. (pro další informace viz bod 4.4 Zvláštní upozornění, účinky na muskuloskeletální systému.) 2) antagonismus neuromuskulární blokády vyvolané pankuroniem a vekuroniem byl hlášen u pacientů užívajících kortikosteroidy. Tuto interakci lze očekávat u všech kompetitivních neuromuskulárních blokátorů. |
| Antidiabetika | Vzhledem k tomu, že kortikosteroidy mohou zvýšit koncentrace glukózy v krvi, může být nutná úprava dávkování antidiabetik. |
| Antiemetika - APREPITANT - FOSAPREPITANT | CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT) |
| Antimykotika - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL | CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT) |
| Antivirotika - INHIBITORY HIV- PROTEÁZY | CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT) Inhibitory proteázy, jako jsou indinavir a ritonavir, mohou zvýšit plazmatické koncentrace kortikosteroidů. |
| Inhibitory aromatázy - AMINOGLUTETHIMID | Aminoglutethimidem vyvolané potlačení funkce nadledvin může zabránit endokrinním poruchám způsobeným dlouhodobou léčbou glukokortikoidy. |
| Blokátory vápníkového kanálu - DILTIAZEM | CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT) |
| Kontraseptiva (perorální) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHISTERON | CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT) |
| - GRAPEFRUITOVÝ DŽUS | CYP3A4 INHIBITOR |
| Imunosupresiva - CYKLOSPORIN | CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT) 1) k vzájemné inhibici metabolismu dochází při souběžném podávání cyklosporinu a methylprednisolonu, který může zvýšit plazmatické koncentrace jednoho nebo obou léků. Z tohoto důvodu je možné, že nežádoucí účinky spojené s užíváním léku samotného mohou být pravděpodobnější při souběžném podávání. 2) při současném podávání cyklosporinu a metylprednisolonu byly hlášeny křeče. |
| Imunosupresiva - CYKLOFOSFAMID - TACROLIMUS | CYP3A4 SUBSTRÁT |
| Macrolide Antibacterial - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN | CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT) |
| Makrolidové antibacteriální látky - TROLEANDOMYCIN | CYP3A4 INHIBITOR |
| NSAIDs (nesteroidni protizánětlivé léky) - vysoko-dávkový ASPIRIN (kyselina acetylsalicylová) | 1) Může být zvýšený výskyt gastrointestinálního krvácení a ulcerace, pokud jsou kortikosteroidy podávány s NSA. 2) Methylprednisolon může zvyšovat clearance vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové. Tento pokles hladiny salicylátů v séru může vést ke zvýšenému riziku toxicity salicylátů, pokud se podávání methylprednisolonu ukončí. |
| Látky odbúravající draslík | Pokud jsou kortikosteroidy podávány současně s látkami odbourávajícími draslík (např. diuretika, amfotericin B), měli by být pacienti pečlivě sledováni pro rozvoj hypokalémie. Zvýšené riziko hypokalémie existuje také při současném užívání kortikosteroidů u amfotericinu B, xantenu nebo beta2 agonistů. |

Inkompatibilita

Aby se předešlo problémům s kompatibilitou a stabilitou, doporučuje se, aby se methylprednisolon sukcinát sodný podával odděleně od ostatních látek, které jsou podávány prostřednictvím IV podání. Léky, které jsou v roztoku fyzikálně nekompatibilní s methylprednisolon sukcinátem sodným zahrnují alopurinol sodný, doxapram hydrochlorid, tigeckylin, diltiazem-hydrochlorid, ale nejsou omezeny pouze na: alopurinol sodný, hydrochlorid doxapram, tigeckylin, diltiazem-hydrochlorid, glukonát vápenatý, vekuronium bromid, rokuronium bromid, cisatrakuria besylát, glykopyrolátem, propofol. (pro další informace viz bod 6.2)

4.6 Těhotenství a kojení

Fertilita

Neexistuje žádný důkaz, že kortikosteroidy poškozují reprodukční schopnost.

Těhotenství

Některé studie se zvířaty ukázaly, že kortikosteroidy, pokud se v graviditě aplikují ve vysokých dávkách, mohou způsobit malformaci plodu. Avšak nezdá se, že by podání kortikosteroidů těhotným ženám vedlo ke vzniku kongenitálních abnormalit. Nicméně vzhledem k tomu, že dle výsledků studií při léčbě u lidí nelze zcela vyloučit poškození plodu, měl by být methylprednisolon v průběhu těhotenství užíván pouze v případech jednoznačné indikace.

Některé kortikosteroidy snadno prostupují placentou. V jedné retrospektivní studii byl zjištěn zvýšený výskyt nižší porodní hmotnosti u dětí narozených ženám užívajících kortikosteroidy. Děti narozené matkám, jimž byly během těhotenství podány vyšší dávky kortikosteroidů, je nutno pozorně sledovat a co nejdříve odhalit případné známky adrenální nedostatečnosti (přesto, že pravděpodobnost jejího výskytu se jeví být velmi malá).

Nejsou známy žádné účinky kortikosteroidů na porodní stahy a samotný porod.

U dětí narozených ženám léčených dlouhodobě kortikoidy během těhotenství, byl pozorován šedý zákal.

Kojení

Kortikosteroidy se vylučují do mateřského mléka.

Kortikosteroidy procházející do mateřského mléka mohou potlačit růst a ovlivňovat endogenní produkci glukokortikoidů u kojenců. Odpovídající reprodukční studie nebyly u lidí užívající glukokortikoidy provedeny, proto by se tyto léky měly kojícím matkám podávat pouze tehdy, pokud výhody léčby převáží možná rizika pro kojence.

Užívání tohoto léku v těhotenství, kojícími ženami nebo ženami ve fertilním věku vyžaduje, aby byl přínos léčby zvážen vzhledem k případnému riziku pro matku a embryo nebo plod.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinek kortikosteroidů na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl soustavně zkoumán. Možné nežádoucí účinky po léčbě kortikoidy jsou závratě, vertigo, poruchy vidění a únava. V případě výskytu těchto potíží by pacienti neměli řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

INFEKČNÍ A PARAZITÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Infekce, oportunní infekce.

PORUCHY IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Přecitlivělost na lék (včetně anafylaktoidní nebo anafylaktické reakce s nebo bez cirkulačního kolapsu, srdeční zástava, bronchospasmus).

ENDOKRINNÍ PORUCHY

Cushingoid, hypopituitarismus, steroidní abstinenční syndrom.

PORUCHY METABOLIZMU A VÝŽIVY

Porucha tolerance glukózy, hypokalemická alkalóza, dyslipidém, zvýšená potřeba insulinu (nebo perorálních antidiabetik), retence sodíku, retence tekutin, záporná dusíková bilance (vzhledem ke katabolismu bílkovin), zvýšení močoviny v krvi, zvýšená chuť k jídlu (což může mít za následek zvýšení hmotnosti), lipomatóza.

PSYCHIATRICKÉ PORUCHY

Afektivní poruchy (včetně citové lability, depresivní nálady, euforie, psychické závislosti, sebevražedných myšlenek), psychické poruchy (včetně mánie, bludů, halucinací, schizofrenie (zhoršení)), stav zmatenosti, duševní poruchy, úzkost, změny osobnosti, prudké změny nálad, abnormální chování, nespavost, podrážděnost.

PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU

Zvýšený nitrolební tlak (s edémem papily (benigní intrakraniální hypertenze)), křeče, ztráta paměti, kognitivní poruchy, závratě, bolest hlavy.

OČNÍ PORUCHY

Exoftalmus, glaukom, katarakt.

PORUCHY UCHA A LABYRINTU

Vertigo

SRDEČNÍ PORUCHY

Městnavé srdeční selhání (u disponovaných pacientů), arytmie.

CÉVNÍ PORUCHY

Hypertenze, hypotenze.

RESPIRAČNÍ, HRUDNÍ A MEDIASTINÁLNÍ PORUCHY

Singultus.

GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY

Žaludeční krvácení, perforace střev, žaludeční vředy (s možností perforace a krvácení peptického vředu), pankreatitida, zánět pobřišnice, ulcerózní zánět jícnu, esofagitida, bolest břicha, nadýmání, průjem, dyspepsie, nauzea.

PORUCHY KŮŽE A PODKOŽÍ

Angioedém, periferní edém, ekchymózy, Petechie, atrofie kůže, kožní strie, hypopigmentace kůže, hirsutismus, vyrážka, zarudnutí, svědění, kopřivka, akné, zvýšená potivost.

PORUCHY POHYBOVÉHO SYSTÉMU A POJIVOVÉ TKÁŇE

Osteonekróza, patologické zlomeniny, zpomalení růstu (u dětí), svalová atrofie, myopatie, osteoporóza, neuropatická artropatie, artralgie, myalgie, svalová slabost.

PORUCHY REPRODUKČNÍHO SYSTÉMU A CHOROBY PRSŮ

Nepravidelná menstruace.

CELKOVÉ A JINDE NEZAŘAZENÉ PORUCHY A LOKÁLNÍ REAKCE PO PODÁNÍ

Zhoršené hojení ran, reakce v místě vpichu, únava, malátnost.

ABNORMÁLNÍ KLINICKÉ A LABORATORNÍ NÁLEZY NEZAŘAZENÉ JINDE

Zvýšení alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, krevní alkalické fosfatázy, zvýšení

nitroočního tlaku, snížení tolerance sacharidů, snížení draslíku v krvi, zvýšení vápníku v moči, potlačení reakcí na kožní testy.

PORANĚNÍ, OTRAVY A KOMPLIKACE LÉKAŘSKÝCH VÝKONŮ

Šlachové ruptury (především ruptura Achillovy šlachy), kompresivní fraktury páteře.

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů mezinárodní lékařské terminologie MedDRA.

| Třídy orgánových systémů | Četnost | Nežádoucí účinky |
|--|--------------------------|--|
| <i>Infekce a infestace</i> | <i>Časté</i> | Infekce |
| | <i>Není známo</i> | Oportunitní infekce |
| <i>Poruchy imunitního systému</i> | <i>Není známo</i> | Přecitlivělost na lék (včetně anafylakoidní nebo anafylaktické reakce s nebo bez cirkulačního kolapsu, srdeční zástava, bronchospasmus) |
| <i>Endokrinní poruchy</i> | <i>Časté</i> | Cushingoid |
| | <i>Není známo</i> | Hypopituitarismus, steroidní abstinenční syndrom |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i> | <i>Časté</i> | Retence sodíku; retence tekutin |
| | <i>Není známo</i> | Porucha tolerance glukózy, hypokalemická alkalóza, dyslipidém, zvýšená potřeba insulínu (nebo perorálních antidiabetik), retence sodíku, retence tekutin, záporná dusíková bilance (vzhledem ke katabolismu bílkovin), zvýšení močoviny v krvi, zvýšená chuť k jídlu (což může mít za následek zvýšení hmotnosti), lipomatóza. |
| <i>Psychiatrické poruchy</i> | <i>Časté</i> | Afektivní poruchy (včetně depresivní nálady, euforie). Následující příhody byly nejčastější u dětí: prudké změny nálad, abnormální chování, nespavost, podrážděnost. |
| | <i>Není známo</i> | Afektivní poruchy (včetně citové lability, psychologické závislosti, sebevražedných myšlenek), psychické poruchy včetně mánie, bludů, halucinací, schizofrenie (zhoršení), stav zmatenosti, duševní poruchy, úzkost, změny osobnosti, prudké změny nálad, abnormální chování, nespavost, podrážděnost. |
| <i>Poruchy nervého systému</i> | <i>Není známo</i> | Zvýšený nitrolební tlak (s edémem papily (benigní intrakraniální hypertenze)), křeče, ztráta paměti, kognitivní poruchy, závratě, bolest hlavy. |
| <i>Oční poruchy</i> | <i>Časté</i> | Katarakta |
| | <i>Není známo</i> | Exoftalmus, glaukom |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i> | <i>Není známo</i> | Vertigo |
| <i>Srdeční poruchy</i> | <i>Není známo</i> | Městnavé srdeční selhání (u disponovaných pacientů), arytmie. |
| <i>Cévní poruchy</i> | <i>Časté</i> | Hypertenze |
| | <i>Není známo</i> | Hypotenze |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | <i>Není známo</i> | Singultus |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | <i>Časté</i> | Žaludeční vředy (s možností perforace a krvácení peptického vředu) |
| | <i>Není známo</i> | Krvácení do žaludku, perforace střev, pankreatitida, zánět pobřišnice, ulcerózní zánět jícnu, esofagitida, bolest břicha, nadýmání, průjem, dyspepsie, nauzea. |
| <i>Poruchy kůže a podkožní</i> | <i>Časté</i> | Periferní edém, ekchymózy, atrofie kůže, akné |

| <u>Třídy orgánových systémů</u> | Četnost | Nežádoucí účinky |
|---|-------------------|---|
| | <i>Není známo</i> | Angioedém, petechie, kožní strie, hypopigmentace kůže, hirsutismus, vyrážka, zarudnutí, svědění, kopřivka, zvýšená potivost. |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> | <i>Časté</i> | Zpomalení růstu (u dětí), osteoporóza; svalová slabost |
| | <i>Není známo</i> | Osteonekróza, patologické zlomeniny, svalová atrofie, myopatie, neuropatická artropatie, artralgie, myalgie |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů</i> | <i>Není známo</i> | Nepravidelná menstruace |
| <i>Celkové poruchy a lokální reakce po podání</i> | <i>Časté</i> | Zhoršené hojení ran |
| | <i>Není známo</i> | Reakce v místě vpichu, únava, malátnost |
| <i>Vyšetření</i> | <i>Časté</i> | Snížení draslíku v krvi |
| | <i>Není známo</i> | Zvýšení alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, krevníalkalické fosfatázy; zvýšení nitroočního tlaku, snížení tolerance sacharidů, zvýšení vápníku v moči, potlačení reakcí na kožní testy. |
| <i>Poranění, otravy a komplikace lékařských výkonů</i> | <i>Není známo</i> | Šlachové ruptury (především ruptura Achillovy šlacha), kompresivní fraktury páteře. |

4.9 Předávkování

Neexistuje klinický syndrom akutního předávkování kortikosteroidy. Zprávy o akutní toxicitě a/nebo úmrtí po předávkování kortikoidy jsou vzácné. V případě předávkování neexistuje specifické antidotum, léčba je podpůrná a symptomatická. Methylprednisolon je dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakologická skupina: hormon, glukokortikoid

ATC kód: H02AB04

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Methylprednisolon je silný protizánětlivý steroid. Vykazuje vyšší protizánětlivou aktivitu než prednisolon a menší tendenci zadržovat sodík a vodu.

Methylprednisolon sukcinát sodný má stejný metabolický a protizánětlivý účinek jako methylprednisolon. Pokud je podáván parenterálně a v ekvimolárním množství, mají obě sloučeniny stejnou biologickou aktivitu. Po intravenózním podání je relativní účinnost methylprednisolon sukcinátu sodného a hydrokortizon sukcinátu sodného vyjádřena snížením počtu eozinofilů nejméně čtyři ku jedné. Podobný rozdíl v účinnosti je pozorován po perorálním podání obou přípravku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil methylprednisolonu je lineární bez ohledu na způsob podání.

Plazmatické koncentrace methylprednisolonu byly měřeny metodou HPLC. Ve studii intramuskulárního podání 40 mg methylprednisolonu 14 zdravým dospělým dobrovolníkům byla vrcholová plazmatická koncentrace 454 ng/ml dosažena za 1 hodinu. Po 12 hodinách poklesly plazmatické koncentrace methylprednisolonu na 31,9 ng/ml. Po 18 hodinách nebyl již

methylprednisolon detekovatelný. Na základě hodnocení plochy pod křivkou, která indikuje celkové množství absorbované látky, bylo zjištěno, že intramuskulární podání methylprednisolonu bylo ekvivalentní stejnému množství podanému intravenózně.

Výsledky studie prokázaly, že sukcinát sodný ester methylprednisolonu se po všech cestách podání rychle a významně přeměňuje na účinný methylprednisolon. Absorbce volného methylprednisolonu po intravenózním a intramuskulárním podání je ekvivalentní a signifikantně vyšší než po perorálním podání tablet nebo roztoku. Vzhledem k tomu, že rozsah absorbce methylprednisolonu po intravenózním a intramuskulárním podání byl ekvivalentní (přestože se větší množství hemisukcinát esteru objevilo v cirkulaci po intravenózním podání), lze usuzovat, že ester se přeměňuje po intramuskulárním podání v tkáních a následně se absorbuje ve formě volného methylprednisolonu.

Methylprednisolon je významně distribuován do tkání, prochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mateřského mléka. Vazba methylprednisolonu na plazmatické proteiny u lidí je přibližně 77%.

Methylprednisolon se u lidí metabolizuje v játrech na neaktivní metabolity, hlavní jsou 20 α -hydroxymethylprednisolon a 20 β -hydroxymethylprednisolon.

Metabolismus v játrech se děje zejména prostřednictvím CYP3A4. (Pro seznam lékových interakcí založených na metabolismu zprostředkovaného CYP3A4, viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce.)

Průměrný poločas eliminace pro celkový methylprednisolon je v rozmezí 1,8 až 5,2 hodiny. Jeho distribuční objem je přibližně 1,4 ml/kg a celková clearance je přibližně 5 až 6 ml/min/kg.

Methylprednisolon, stejně jako mnoho CYP3A4 substrátů, může být také podkladem pro ATP-kazetové vázání (ABC), transportního proteinu P-glykoproteinu, který ovlivňuje tkáňovou distribuci a interakce s ostatními léčivými přípravky.

Při selhání ledvin nejsou úpravy dávkování nezbytné. Methylprednisolon je dialyzovatelný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání u myší, potkanů, králíků a psů pomocí nitrožilní, intraperitoneální, subkutánní, intramuskulární a perorální cesty podání, nebylo zjištěno žádné neočekávané nebezpečí. Methylprednisolon je silný steroid, s farmakologickým účinkem v souladu s účinkem glukokortikoidů, včetně účinků na metabolismus sacharidů, elektrolytů a vodní bilanci, vytvořené složky krve, lymfatické tkáně a metabolismus bílkovin, vedoucím ke snížení nebo ztrátě přírůstku tělesné hmotnosti, lymfopenie, atrofie sleziny, thymu, lymfatických uzlin, kůry nadledvin a varlat, ale i k tukovým změnám v játrech a zvětšení buněk pankreatických ostrůvků. 30 dnů reversibilní studie na potkanech léčených methylprednisolonem ukázala, že přibližně do 1 měsíce po vysazení byla obnovena normální funkce orgánů. Mnoho parametrů se vrátilo k normálu v průběhu 9 týdenní reverzibilní doby po 52 týdnech léčby potkanů methylprednisolonem. Toxicita v studiích opakovaného podávání je očekávána při pokračující expozici exogenním steroidům kůry nadledvin.

Karcinogenní potenciál:

Dlouhodobé studie na zvířatech pro vyhodnocení karcinogenního potenciálu nebyly provedeny, protože lék je určen pouze pro krátkodobou léčbu a nebyly zjištěny žádné příznaky svědčící o karcinogenní aktivitě. Neexistují žádné důkazy, že kortikosteroidy jsou karcinogenní.

Mutagenní potenciál:

Neexistuje žádný důkaz o možnosti genetické a chromozomální mutace při zkoušce poškození DNA/alkalické eluce v testu buněk V 79 čínských křečků. Methylprednisolon nevyvolal poškození chromozomů při absenci systému jaterní aktivity.

Reprodukční toxicita

Ve studiích embryotoxických účinků methylprednisolonu na zvířatech nebyl u myši a potkanů pozorován teratogenní účinek při denních intraperitoneálních dávkách 125 mg/kg/den nebo 100 mg/kg/den. U potkanů byl methylprednisolon teratogenní při subkutánním podání v dávce 20 mg/kg/den. Methylprednisolon aceponát byl teratogenní, pokud je podáván subkutánně u potkanů v dávce 1,0 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný.
Rozpouštědlo: benzylalkohol, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Kompatibilita a stabilita intravenózních roztoků methylprednisolon sukcinátu sodného v intravenózních směsích s jinými léky závisí na pH směsi, koncentraci, času, teplotě a schopnosti methylprednisolonu se rozpouštět. Aby se předešlo problémům s kompatibilitou a stabilitou, doporučuje se vždy, kdy je to možné, podat roztok methylprednisolon sukcinátu sodného odděleně od jiných léčiv, buďto v samostatné i.v. injekci, pomocí komůrky k i.v. aplikaci léčiv nebo prostřednictvím dvojcestné kanyly ve tvaru Y pro i.v. infúzi, jež zajistí oddělené podání léku. (pro další informace viz bod 4.5)

6.3. Doba použitelnosti

Balení 125 mg: 2 roky
Balení 250 mg, 500 mg, 1000 mg: 5 roků

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Nenaředený přípravek uchovávejte při teplotě 15-30°C. Roztok připravený naředěním může být uchováván po dobu 48 hodin při teplotě 15-30°C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Balení 125 mg a 250 mg obsahuje prášek pro přípravu injekčního roztoku a rozpouštědlo:

Kompaktní dvoukomorová skleněná lahvička Act-O-Vial se dvěma pryžovými zátkami (vnitřní odděluje solvens od lyofilizátu, vnější zátky je zapertlovaná a krytá ochranným krytem z plastické hmoty), krabička.

Velikost balení: 125 mg - jedna lahvička Act-O-Vial + 2 ml rozpouštědla
250 mg - jedna lahvička Act-O-Vial + 4 ml rozpouštědla

Balení 500 mg a 1000 mg obsahuje prášek pro přípravu injekčního roztoku a rozpouštědlo:

Zapertlovaná lahvička s Al krytem a plastovým chráničem (1 lahvička prášku pro přípravu injekčního roztoku a 1 lahvička rozpouštědla), krabička.

Velikost balení: 500 mg - jedna lahvička s 500 mg léčivé látky + lahvička s 7,8 ml rozpouštědla
1000 mg - jedna lahvička s 1000 mg léčivé látky + lahvička s 15,6 ml rozpouštědla

6.6. Návod k použití přípravku a zacházení s ním

U parenterálně podávaných přípravků je nutno před aplikací, pokud to forma roztoku a způsob balení umožní, zkontrolovat zbarvení roztoku a zjistit, zda neobsahuje částičky.

a) Act-O-Vial dvoukomorová lahvička

1. Stisknout zátku z umělé hmoty a vytlačit rozpouštědlo do dolního oddílu.
2. Jemně zatřepat, aby se roztok dobře promíchal. Roztok je třeba použít do 48 hodin.
3. Sejmout kryt z umělé hmoty ve středu zátky.
4. Sterilizovat horní část zátky vhodným desinfekčním roztokem.
5. Zavést jehlu kolmo středem zátky tak hluboko, aby bylo vidět špičku jehly. Lahvičku obrátit a natáhnout dávku.

b) Do lahvičky se sterilním práškem přidat za aseptických podmínek ředící roztok. Používat pouze k tomuto účelu určený ředící roztok.

Příprava roztoku pro i.v. infúzi

K přípravě roztoku pro i.v. infúzi je nutno nejdříve rozpustit Solu-Medrol podle pokynů. Léčbu lze zahájit podáváním přípravku Solu-Medrol i.v. po dobu alespoň 5 minut (dávky do 250 mg včetně) až po nejméně 30 minut (dávky vyšší než 250 mg). Následné dávky se nabírají a aplikují podobným způsobem. Podle potřeby lze medikaci podávat i ve formě zředěných roztoků smícháním rozpuštěného produktu s glukózou 5% ve vodě, normálním fyziologickým roztokem, glukózou 5% v 0,45% nebo 0,9% chloridu sodném. Výsledné roztoky jsou fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PFIZER spol.s r.o., Praha, Česká republika

8. ČÍSLO REGISTRACE

56/045/75-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28.12.1975 / 8.7. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

30.5.2012