

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DEPO-MEDROL 40 mg/ml injekční suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: methylprednisoloni acetas 40 mg v 1 ml suspenze.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze

Popis přípravku: bílá, mléčně zakalená suspenze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

A. INTRAMUSKULÁRNÍ APLIKACE

Není-li perorální podání léku možné, je intramuskulární aplikace přípravku DEPO-MEDROL indikována v následujících případech:

1. Endokrinní poruchy

- Primární nebo sekundární adrenokortikální insuficience

Pozn.: hydrokortison nebo kortison je lékem volby, syntetická analoga lze používat ve spojení s mineralokortikoidy, kde je to vhodné, u kojenců je nezbytná suplementace mineralokortikoidů.

- Akutní adrenokortikální insuficience

Pozn.: hydrokortison nebo kortison je lékem volby, suplementace syntetickými analogy mineralokortikoidů může být nezbytná

- Kongenitální hyperplazie nadledvin
- Hyperkalcemie ve spojení s rakovinou
- Nesupurativní tyreoiditida

2. Revmatická onemocnění

Jako *adjuvantní* terapie pro krátkodobé podávání (k převedení pacienta přes akutní epizodu nebo exacerbaci) u následujících stavů:

- Post-traumatická osteoartritida
- Epikondylitida
- Synovitida při osteoartritidě
- Akutní nespecifická tendosynovitida
- Revmatoidní artritida, včetně juvenilní revmatoidní artritidy (někteří pacienti mohou potřebovat udržovací terapii nízkými dávkami)
- Psoriatická artritida
- Akutní dnava artritida
- Ankylosující spondylitida
- Akutní a subakutní bursitida

3. Poruchy tvorby kolagenu

Během *exacerbace* nebo jako udržovací terapie ve vybraných případech:

- Systémový lupus erythematosus
- Systémová dermatomyositida (polymyositida)
- Akutní revmatická karditida

4. Dermatologická onemocnění

- Pemfigus
- Bulózní dermatitis herpetiformis
- Těžká forma onemocnění erythema multiforme (Stevensův-Johnsonův syndrom)
- Těžká seborrhoická dermatitida
- Exfoliativní dermatitida
- Mycosis fungoides
- Těžká psoriáza

5. Alergické stavy

Zvládání těžkých nebo život ohrožujících alergických stavů nereagujících na klasickou léčbu u následujících stavů:

- Asthma bronchiale
- Projevy hypersenzitivity na léky
- Kontaktní dermatitida
- Projevy kopřivky při transfuzi krve
- Akutní neinfekční edém laryngu (adrenalin je v takovém případě lékem první volby)
- Sérová nemoc
- Sezónní nebo trvalá alergická rinitida

6. Oční onemocnění

Těžké akutní nebo chronické alergické a zánětlivé procesy postihující oko, jako je:

- Herpes zoster ophthalmicus
- Projevy hypersenzitivity na léky
- Iritida, iridocyklitida
- Zánět předního segmentu oka
- Chorioretinitida
- Alergická konjunktivitida
- Difuzní posteriorní uveitida
- Alergické vředy na okraji rohovky
- Neuritida n. optici
- Keratitida

7. Gastrointestinální onemocnění

K převedení pacienta přes kritické období onemocnění u následujících stavů:

- Ulcerózní kolitida (systémová terapie)
- Regionální enteritida (systémová terapie)

8. Onemocnění dýchacích cest

- Fulminantní nebo diseminovaná tuberkulóza, zde je přípravek používán současně s příslušnými protituberkulózními léky.
- Symptomatická sarkoidóza
- Beryllióza
- Löfflerův syndrom, pokud tento stav neodpovídá na jinou terapii
- Aspirační pneumonitida

9. Hematologické poruchy

- Získaná (autoimunitní) hemolytická anemie
- Sekundární trombocytopenie u dospělých

- Erytroblastopenie (erytrocytární anemie)
- Vrozená (erytroidní) hypoplastická anemie

10. Onkologická onemocnění

K paliativní terapii následujících stavů:

- Leukémie a lymfomy
- Akutní leukémie dětí

11. Edematózní stavy

K navození diurézy nebo remise proteinurie u nefrotického syndromu (bez přítomnosti urémie), idiopatického typu nebo sekundárního nefrotického syndromu u onemocnění lupus erythematodes.

12. Nervový systém

- Akutní exacerbace roztroušené sklerózy

13. Různé

- Tuberkulózní meningitida se subarachnoidální blokádou nebo s hrozící blokádou, pokud se použije současně s příslušnou protituberkulózní chemoterapií.
- Trichinóza s neurologickým nebo kardiálním postižením.

B. APLIKACE DO SYNOVIÍ NEBO MĚKKÝCH TKÁNÍ

(včetně periartikulárních a intrabursálních prostorů) (viz bod 4.4)

DEPO-MEDROL je indikován jako adjuvantní léčba ke krátkodobé aplikaci (k převedení pacienta přes akutní epizodu nebo exacerbaci) při následujících stavech:

- Synovitida při artritidě
- Epikondylitida
- Revmatoidní artritida
- Akutní nespecifická tendosynovitida
- Akutní a subakutní bursitida
- Posttraumatická osteoartritida
- Akutní dnavá artritida

C. APLIKACE DO LÉZÍ

DEPO-MEDROL je indikován k aplikaci do lézí při následujících stavech:

Keloidy a lokalizované hypertrofické, infiltrované, zánětlivé léze při následujících onemocněních:

- Lichen planus, psoriatické pláty
- Diskoidní lupus erythematodes
- Necrobiosis lipoidica diabetorum
- Granuloma annulare
- Lichen simplex chronicus (neurodermatitida)
- Alopecia areata

DEPO-MEDROL může být účinný i u cystických tumorů nebo u ganglií vaziva nebo šlach.

D. INSTILACE DO KONEČNÍKU

- Ulcerózní kolitida (proktokolitida)

4.2 Dávkování a způsob podání

Vzhledem k možným chemickým interakcím se methylprednisolon-acetát nesmí ředit nebo mísit s jinými roztoky. Parenterální suspenzi je nutno před podáním, pokud to přípravek a vnitřní obal umožní, zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a jaké je její zbarvení.

PODÁNÍ K DOSAŽENÍ LOKÁLNÍHO ÚČINKU

Léčba přípravkem DEPO-MEDROL obvykle nenahrazuje používané klasické postupy. I když tento způsob léčby zmírní symptomy, nezajišťuje v žádném případě vyléčení, protože hormon nemá žádný vliv na příčinu zánětu.

1. Revmatoidní onemocnění a osteoartritida

Dávka při intraartikulárním podání závisí na velikosti kloubu a liší se podle závažnosti stavu pacienta. U chronických případů lze injekce opakovat v intervalech v rozmezí 1-5 nebo více týdnů podle stupně zmírnění dosaženého počáteční injekcí.

Dávky v následující tabulce jsou uvedeny pro orientaci:

Velikost kloubů	Příklad	Rozmezí dávek
Velké klouby	Kolena Kotníky Ramena	20-80 mg
Středně velké klouby	Lokty Zápěstí	10-40 mg
Malé klouby	Metakarpofalangeální Interfalangeální Sternoklavikulární Akromioklavikulární	4-10 mg

Postup: před pokusem o intraartikulární aplikaci se doporučuje prohlédnout morfolonii postiženého kloubu. K dosažení maximálního protizánětlivého účinku je nutno injekci aplikovat do synoviálního prostoru. Za použití stejné sterilní techniky jako při lumbální punkci se sterilní jehla velikosti 20-24G (na suché stříkačce) rychle zavede do synoviální dutiny. Infiltrace prokainem je elektivní. Ke kontrole, zda jehla pronikla do prostoru kloubu, postačí natáhnout pouze několik kapek.

Místo vpichu injekce u každého kloubu se volí podle toho, kde je synoviální dutina nejbližší povrchu a kde je nejméně velkých cév a nervů. Jakmile jehla dosáhne požadovaného místa, aspirační stříkačka se vyjme a nahradí se druhou stříkačkou obsahující potřebné množství přípravku DEPO-MEDROL. Poté se mírným tahem za píst nabere synoviální tekutina a zároveň se zkontroluje, zda je jehla stále ještě v synoviálním prostoru. Po injekci se kloubem několikrát mírně pohne, aby se napomohlo smíchání synoviální tekutiny s roztokem. Místo se poté zakryje malým sterilním obvazem.

Místa vhodnými pro intraartikulární injekci jsou koleno, kotník, zápěstí, loket, rameno, klouby mezi články prstů a kyčelní kloub. Protože se při pronikání do kyčelního kloubu někdy vyskytnou problémy, je nutno se opatrně vyhnout všem velkým cévám v dané oblasti. Klouby nevhodné pro aplikaci injekce jsou klouby anatomicky nepřístupné, jako jsou páteřní klouby a klouby jako je sakroiliální kloub, kde není synoviální prostor. Neúčinnost léčby je většinou důsledkem nemožnosti proniknout do prostoru kloubu. Injekce do okolní tkáně zajišťuje minimální nebo vůbec žádný účinek. Pokud léčba selže, i když injekce určitě dosáhla synoviálního prostoru, jak prokázalo natažení tekutiny, nemají opakované injekce obvykle žádný smysl.

Lokální terapie nezmění základní chorobný proces, a kdykoli lze, je nutno použít komplexní terapii včetně fyzioterapie a ortopedické korekce.

Po intraartikulární léčbě kortikosteroidy je nutno dbát na to, aby se nadměrně nenamáhalo klouby, u nichž bylo dosaženo symptomatického zlepšení. Ignorování této zásady může mít za následek zhoršení stavu kloubu, jež převáží příznivý účinek steroidu.

Injekce se neaplikují do nestabilních kloubů. Opakování intraartikulární injekce může v některých případech vést k nestabilitě kloubu. Ve vybraných případech se k detekci případného zhoršení doporučuje kontrola rentgenem.

Pokud se před aplikací injekce přípravku DEPO-MEDROL použije místní anestetikum, je nutno přečíst pečlivě příbalovou informaci anestetika a dbát všech varování.

2. Bursitida

Oblast okolo místa injekce se sterilně ošetří a aplikací 1% roztoku prokain-hydrochloridu se na místě vytvoří pupenec. Do bursy se zasune jehla kalibru 20-24 G, připevněná na suchou stříkačku a natáhne se tekutina. Jehla se ponechá na místě a aspirační stříkačka se vymění za malou stříkačku obsahující požadovanou dávku. Po aplikaci injekce se jehla vytáhne a přiloží se malý obvaz.

3. Různé: ganglion, tendinitida, epikondylitida

Při léčbě stavů jako je tendinitida nebo tendosynovitida je nutno dát po aplikaci vhodného antiseptického přípravku na kůži v místě vpichu pozor, aby se suspenze aplikovala do pouzdra šlachy a ne do vazivové tkáně. Šlachu lze po natažení snadno nahmatat. Při ošetřování stavů jako je epikondylitida je nutno ohraničit pečlivě oblast největší bolestivosti a aplikovat suspenzi do této oblasti. U ganglií pouzder šlach se suspenze aplikuje přímo do cysty. V mnoha případech se po aplikaci injekce cystický tumor výrazně zmenší nebo dokonce úplně zmizí.

Dávka při léčbě různých postižení výše uvedených šlachových nebo bursálních struktur se liší podle konkrétní situace a pohybuje se v rozmezí 4-30 mg. Recidivující nebo chronické stavy si mohou vyžádat opakovanou aplikaci injekce.

Při každé injekci je zapotřebí dbát na běžné zásady sterilního ošetření.

4. Injekce k lokálnímu účinku při dermatologických onemocněních

Po ošetření příslušným antiseptickým přípravkem jako je 70% alkohol se do léze aplikuje 20 až 60 mg. Velké léze si mohou vyžádat aplikaci dávek v rozmezí 20-40 mg ve formě opakovaných lokálních injekcí. Není vhodné aplikovat taková množství, která způsobují vyblednutí tkáně, protože to může způsobit mírné olupování kůže. Obvykle se aplikují 1-4 injekce, interval mezi injekcemi se liší podle typu ošetřované léze a délky zlepšení dosaženého po první injekci.

SYSTÉMOVÉ PODÁNÍ

Intramuskulární dávka se liší podle léčeného onemocnění. Je-li zapotřebí dosáhnout dlouhodobějšího účinku, lze vypočítat týdenní dávku vynásobením denní perorální dávky sedmi a aplikovat ji jako jednu intramuskulární injekci.

Dávku je nutno individualizovat podle závažnosti onemocnění a odpovědi pacienta. U kojenců a dětí je nutno doporučenou dávku snížit, dávku je však nutno upravit spíše podle závažnosti stavu než přesně v poměru k věku nebo k tělesné hmotnosti.

Hormonální terapie představuje léčbu adjuvantní a nenahrazuje klasickou léčbu. Pokud se lék podával již několik dní, je třeba dávku snižovat nebo lék vysazovat pozvolna. Hlavními faktory při stanovení dávky jsou závažnost, prognóza a očekávaná délka onemocnění i odpověď pacienta na medikaci. Pokud se u chronického onemocnění dostaví období spontánní remise, je třeba léčbu ukončit. Během delší léčby je nutno rutinní laboratorní vyšetření, jako je analýza moči, stanovení glykemie 2 hodiny po jídle, měření krevního tlaku a tělesné hmotnosti a rentgen srdce a plic, provádět v pravidelných intervalech. U pacientů s vředy v anamnéze nebo s významnou dyspepsií je žádoucí provést rentgenové vyšetření horních částí trávicí soustavy.

U pacientů s adrenogenitálním syndromem může postačit jedna intramuskulární injekce 40 mg každé 2 týdny. Při udržovací léčbě pacientů s revmatoidní artritidou se týdenní intramuskulární dávka pohybuje mezi 40 a 120 mg. Obvyklá dávka u pacientů s dermatologickými lézemi, u nichž je systémová léčba kortikoidy prospěšná, je 40-120 mg methylprednisolon-acetátu aplikovaného intramuskulárně každý týden po dobu 1-4 týdnů. Při akutní těžké dermatitidě vyvolané kontaktem s

dráždivým břečťanem lze dosáhnout zmírnění příznaků 8-12 hodin po intramuskulární aplikaci jedné dávky 80-120 mg. Léčba chronické kontaktní dermatitidy si může vyžádat injekce opakované v intervalu 5-10 dní. Při seborrhoické dermatidě lze tento stav zvládnout dávkou 80 mg jednou týdně.

Po intramuskulární aplikaci 80-120 mg astmatickým pacientům se zmírnění symptomů může dostavit během 6-48 hodin a vydržet několik dní až 2 týdny. Podobně u pacientů s alergickou rinitidou (senná rýma) může intramuskulární dávka 80-120 mg zmírnit katarální symptomy během 6 hodin, a toto zmírnění přetrvává několik dní až 3 týdny.

Pokud léčba probíhá současně se stresovým stavem, je nutno dávku suspenze zvýšit. Je-li zapotřebí dosáhnout rychlého hormonálního účinku maximální intenzity, indikuje se intravenózní aplikace vysoce rozpustného natrium-methylprednisolon-sukcinátu.

APLIKACE DO KONEČNÍKU

DEPO-MEDROL v dávkách 40-120 mg podávaný jako nálev nebo kontinuální instilace 3-7x týdně po dobu 2 týdnů a déle je užitečný doplněk léčby u některých pacientů s ulcerózní kolitidou. U mnoha pacientů lze jejich stav regulovat dávkou 40 mg přípravku DEPO-MEDROL podávaného v 30-300 ml vody podle míry zánětu střevní sliznice. Samozřejmě je nutno zavést i další přijatelná terapeutická opatření.

4.3 Kontraindikace

Methylprednisolon-acetát je kontraindikován:

- u pacientů se systémovými mykotickými infekcemi
- u pacientů se známou hypersenzitivitou na methylprednisolon nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- pro intratekální podání
- pro intravenózní podání
- pro epidurální podání

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Formulace MGPC (myristyl-gama-picolinium chlorid)

Tento přípravek je určen k jednorázovému použití. Po aplikaci požadované dávky je třeba veškerou zbylou suspenzi znehodnotit.

I když krystaly steroidů nadledvinek v kůži potlačují zánětlivé reakce, může jejich přítomnost vést k desintegraci buněčných elementů a k fyzikálně chemickým změnám v základní pojivové tkáni. Výsledné ojediněle se vyskytující dermální a/nebo subdermální změny mohou na místě vpichu vytvořit prohlubiny v kůži. Stupeň této reakce se liší podle množství aplikovaného nadledvinkového steroidu. K úplné regeneraci obvykle dochází během několika měsíců nebo po vstřebání všech krystalů steroidu nadledvinek.

Ve snaze omezit na minimum incidenci atrofie kůže a pokožky, je třeba dbát na to, aby se nepřekračovaly doporučené dávky v injekcích. Kdykoli je to možné, má se do léze aplikovat opakovaně menší dávky. Používání techniky intrasynoviálních a intramuskulárních injekcí vyžaduje i opatrnost, aby nedošlo k aplikaci injekce nebo úniku látky do kůže. Vzhledem k vysoké incidenci subkutánní atrofie je nutno vyloučit aplikaci injekce do deltoidního svalu.

DEPO-MEDROL se nesmí podávat jinou cestou než je uvedena v bodu 4.1. Je absolutně nezbytné použít správné techniky aplikace přípravku DEPO-MEDROL, aby lék řádně v organismu působil.

Těžké nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s intratekální/epidurální cestou podání (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Je nezbytné přijmout vhodná opatření zamezující podání intravaskulární injekce.

Zvláštní upozornění a preventivní opatření

Intrasynoviální injekce kortikosteroidů může působit nejen lokálně, ale i systémově. K vyloučení infekčního procesu je nutné testovat přítomnost mikrobů v synoviální tekutině. Velká bolestivost kloubu, spojená s otokem, omezením pohyblivosti, horečkou a malátností je znakem probíhající septické artritidy. Pokud tyto příznaky přetrvávají a je potvrzena diagnóza septického procesu, je nutné zahájit příslušnou terapii antibiotiky. Lokální aplikace steroidů do infikovaného kloubu není vhodná, stejně jako aplikace steroidů do kloubů nestabilních. K prevenci kontaminace je nutné používat aseptických technik. Je nutné si uvědomit, že léčivá látka se pomaleji vstřebává po intramuskulární aplikaci.

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 infekce. 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, nebo parazitární infekce. Tyto infekce mohou být mírné, mohou však být i závažné s fatálním průběhem. Výskyt infekčních komplikací vzrůstá se zvyšující se dávkou kortikosteroidů.

K dosažení místního účinku při akutní infekci se nedoporučuje přípravek aplikovat do synovií, burs nebo šlach.

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.

Podávání živých nebo živých oslabených vakcín je kontraindikováno u pacientů, jimž se podávají dávky kortikosteroidů za účelem imunosuprese. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny lze podávat pacientům, léčeným imunosupresivními dávkami kortikosteroidů; reakce na tyto vakcíny však může být snížena. Indikovanou imunizační proceduru lze použít u pacientů, léčených neimunosupresivními dávkami kortikosteroidů.

Použití kortikosteroidů u aktivní tuberkulózy je nutno omezit na případy fulminantní nebo diseminované tuberkulózy, kdy se kortikosteroidy používají k léčbě onemocnění ve spojení s příslušným protituberkulózním režimem.

Jsou-li kortikosteroidy indikovány u pacientů s latentní tuberkulózou nebo s tuberkulinovou reaktivitou, je zapotřebí důkladné pozorování, protože může dojít k reaktivaci onemocnění. Během delší léčby kortikosteroidy musí tito pacienti dostávat chemoprophylaxi.

U pacientů léčených kortikosteroidy byl hlášen výskyt Kaposiho sarkomu. Vysazení kortikosteroidů může mít za následek klinické remise tohoto onemocnění.

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 s persistujícím septickým šokem, kteří trpí insuficiencí nadledvin. Nicméně, jejich rutinní použití při septickém šoku se nedoporučuje. Systematické přezkoumání účinku 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, především u pacientů se septickým šokem závislým na vazopresorech.

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

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

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

Pokud jsou glukokortikoidy vysazeny náhle, může dojít k akutní insuficienci nadledvin vedoucí k fatálnímu konci.

Lékem vyvolaná sekundární insuficience nadledvin může být tedy minimalizována postupným snižováním dávky. Tento typ relativní insuficience může přetrvávat i několik měsíců po ukončení léčby, proto má být v každé stresové situaci vzniklé v tomto období, obnovena hormonální terapie.

„Abstinenční syndrom“ při vysazení steroidů, pravděpodobně nesouvisí s adrenokortikální insuficiencí. Tento stav zahrnuje příznaky, jako jsou: nechutenství, nauzea, zvracení, letargie, bolesti hlavy, horečka, bolesti kloubů, deskvamace, bolesti svalů, ztráta tělesné hmotnosti anebo hypotenze. Tyto účinky jsou vyvolány spíše náhlou změnou koncentrace glukokortikoidů než jejich nízkou hladinou.

Vzhledem k tomu, že glukokortikoidy mohou zhoršit stav pacientů s Cushingovým syndromem, nedoporučuje se glukokortikoidy u těchto pacientů podávat.

U pacientů s hypotyreózou je účinek kortikosteroidů zesílen.

Poruchy metabolismu a výživy

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

Psychiatrické účinky

V průběhu léčby kortikoidy se mohou vyskytnout psychické poruchy včetně euforie, insomnie, výkyvů 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 vyzváni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacienta vyskytnou psychologické příznaky, zejména pokud je podezření na depresivní náladu nebo sebevražedné myšlenky. Pacienti/pečovatelé mají 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 je nutné používat s opatrností u pacientů trpících záchvaty.

Kortikosteroidy je nutné používat s opatrností u pacientů s onemocněním myasthenia gravis. (Viz také myopatie v Muskuloskeletálních účincích).

I když kontrolované klinické studie ukázaly, že kortikosteroidy účinně urychlují ústup akutní exacerbace roztroušené sklerózy, nepřinesly tyto studie důkaz, že by kortikosteroidy ovlivňovaly konečný výsledek nebo přirozený průběh tohoto onemocnění. Studie však ukazují, že k vyvolání významného účinku u tohoto onemocnění jsou nezbytné poměrně vysoké dávky kortikosteroidů (viz 4.2 Dávkování a způsob podání).

U pacientů užívajících kortikosteroidy, typicky při dlouhodobém podávání vysokých dávek, byly hlášeny případy epidurální lipomatózy.

Účinky na oči

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů. Centrální serózní chorioretinopatie může vést k odchlípení sítnice.

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

U nemocných s očním postižením při infekci herpes simplex mají být kortikosteroidy podávány s opatrností z důvodu možné perforace rohovky.

Účinky na kardiovaskulární systém

Nežádoucí účinky glukokortikoidů na kardiovaskulární systém, jako je dyslipidemie a hypertenze, mohou léčené pacienty s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory učinit ještě náchylnějšími pro další kardiovaskulární onemocnění, pokud jsou tyto kortikoidy podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě. Proto se u těchto pacientů doporučuje používat kortikosteroidy uvážene a doporučuje se věnovat pozornost riziku změny a v případě potřeby dalšímu monitorování srdeční činnosti.

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

Účinky na cévní systém

Při podávání kortikosteroidů byl hlášen výskyt trombózy, včetně venózní tromboembolie. Proto se kortikosteroidy musí používat s opatrností u pacientů, kteří trpí tromboembolickými poruchami nebo k nim mohou mít predispozici.

Kortikosteroidy je nutné používat s opatrností u pacientů s hypertenzí.

Účinky na gastrointestinální systém

Vysoké dávky kortikosteroidů mohou vyvolat akutní zánět slinivky břišní.

Neexistuje obecná shoda, zda kortikosteroidy jsou samy o sobě zodpovědné za vznik žaludečních vředů, které se vyskytly v průběhu léčby. Léčba glukokortikoidy může maskovat příznaky žaludečního vředu, takže k perforaci nebo krvácení vředu pak může dojít bez výrazných bolestí. Léčba glukokortikoidy může maskovat zánět pobřišnice nebo jiné známky či příznaky spojené s gastrointestinálními poruchami jako je perforace, obstrukce či zánět slinivky břišní. V kombinaci

s nesteriodními protizánětlivými léky (NSA) existuje zvýšené riziko rozvoje gastrointestinálních vředů.

U pacientů s nespecifickou ulcerózní kolitidou mají 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

Byly hlášeny hepatobiliární poruchy, které byly ve většině případů po vysazení léčby reverzibilní. Proto je vyžadováno příslušné sledování.

Účinky na muskuloskeletální systém

Po podání vysokých dávek kortikosteroidů byly hlášeny případy akutní myopatie; nejčastěji tyto případy zahrnovaly pacienty s poruchami nervosvalového přenosu (myasthenia gravis) nebo pacienty 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 kreatinkinázy. Po vysazení kortikosteroidů může klinické zlepšení a zotavení vyžadovat týdny až měsíce.

Osteoporóza je častý, ale vzácně rozpoznávaný nežádoucí účinek spojený s dlouhodobým podáváním vysokých dávek glukokortikoidů.

Účinky na játra a žlučové cesty

Poškození jater vyvolané lékem včetně akutní hepatitidy nebo zvýšení hodnot jaterních enzymů může být následkem cyklického pulzního intravenózního podávání methylprednisolonu (obvykle při počáteční dávce $\geq 1\text{g/den}$). Byly hlášeny vzácné případy hepatotoxicity. Doba do vzniku může být několik týdnů nebo delší. Ve většině hlášených případů nežádoucí účinky ustoupily po vysazení léčby. Proto je nutné pacienta vhodným způsobem sledovat.

Poruchy ledvin a močových cest

U pacientů se systémovou sklerózou je nutná obezřetnost z důvodů zvýšené incidence sklerodermické renální krize pozorované u kortikoidů, včetně methylprednisolonu.

Kortikosteroidy je nutné používat s opatrností u pacientů s insuficiencí ledvin.

V případě renálního selhání není potřeba upravovat dávky. Methylprednisolon je hemodialyzovatelný.

Vyšetření

Střední 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 glukokortikoidů, s výjimkou jejich použití ve vysokých dávkách. U pacientů, kteří jsou takto léčeni, může být nezbytné dietní omezení soli a doplnění draslíku. Všechny kortikoidy zvyšují vylučování vápníku.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Systémové kortikosteroidy nejsou indikovány k léčbě traumatického poranění mozku, a proto se u těchto případů nemají rutinně používat. Výsledky multicentrické studie odhalily zvýšenou mortalitu za 2 týdny nebo 6 měsíců, po zranění u pacientů, kterým byl podáván natrium-methylprednisolon-sukcinát v porovnání s pacienty léčenými placebem. Nebyla stanovena příčinná souvislost s léčbou natrium-methylprednisolon-sukcinátem.

Další

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 každodenní nebo přerušovanou aplikaci přípravku.

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace,

pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů (viz bod 4.5).

V souvislosti s použitím kortikosteroidů je nutné používat s opatrností kyselinu acetylsalicylovou a nesteroidní protizánětlivé léky.

Feochromocytomová krize, která může být fatální, byla hlášena po podání systémových kortikosteroidů. Kortikosteroidy se mají podávat pouze pacientům s podezřením nebo identifikovaným feochromocytomem po zhodnocení přínosu a rizika.

Použití přípravku u dětí

Při dlouhodobé aplikaci přípravku u dětí je nutné pečlivě sledovat jejich růst a vývoj. Růst může být potlačen u dětí, kterým jsou glukokortikoidy podávány dlouhodobě, denně v rozdělených dávkách a použití takového režimu by mělo být omezeno na nejnutnější 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 6 β -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 indukcí (exprese) nebo inhibicí enzymu CYP3A4 (tabulka 2).

CYP3A4 inhibitory - léky, které inhibují aktivitu CYP3A4 obecně snižují jaterní clearance a zvyšují plazmatické koncentrace léků, metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4, jako je methylprednisolon. V přítomnosti inhibitoru CYP3A4 může být třeba titrovat dávku methylprednisolonu, aby se zabránilo vzniku steroidní toxicity (tabulka 2)

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 takových látek s methylprednisolonom může k dosažení požadovaného výsledku vyžadovat zvýšení dávky methylprednisolonu (tabulka 2)

Substráty CYP3A4 - v přítomnosti methylprednisolonu a dalšího substrátu pro CYP3A4 může být jaterní clearance methylprednisolonu ovlivněna a pak může být nutné provést odpovídající úpravy dávkování methylprednisolonu. Je možné, že nežádoucí účinky, spojené s užíváním samotného methylprednisolonu se mohou častěji vyskytnout při souběžném podávání methylprednisolonu s jinými léky (tabulka 2).

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

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

Třída nebo typ léku - LÉK nebo LÁTKA	Interakce/Účinek
Antibakteriální léky - ISONIAZID	CYP3A4 INHIBITOR. Navíc je možný účinek methylprednisolonu na zvýšení rychlosti acetylace a clearance

Třída nebo typ léku - LÉK nebo LÁTKA	Interakce/Účinek
	isoniazidu.
Antibiotikum, Antituberkulotikum - RIFAMPIN	CYP3A4 INDUKTOR
Antikoagulantia (perorální)	Vliv methylprednisolonu na perorální antikoagulantia je variabilní. Existují údaje jak o zvýšení i o snížení účinku antikoagulantii, pokud jsou podávány současně s kortikosteroidy. Proto by se k udržení požadovaného antikoagulačního účinku měly monitorovat indexy.
Antikonvulziva - KARBAMAZEPIN	CYP3A4 INDUKTOR (a SUBSTRÁT)
Antikonvulziva - FENOBARBITAL - FENYTOIN	CYP3A4 INDUKTOR
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 systém) 2) u pacientů užívajících kortikosteroidy byl hlášen antagonismus neuromuskulární blokády vyvolané pankuroniem a vekuroniem. Tuto interakci lze očekávat u všech kompetitivních neuromuskulárních blokátorů.
Anticholinesterázy	Steroidy mohou snížit účinek anticholinesteráz u myasthenie gravis.
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)
Farmakokinetické urychlovače - KOBICISTAT	CYP3A4 INHIBITOR
Antivirotika - INHIBITORY HIV- PROTEÁZY	CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT) 1) inhibitory proteázy, jako jsou indinavir a ritonavir, mohou zvýšit plazmatické koncentrace kortikosteroidů. 2) kortikosteroidy mohou indukovat metabolismus inhibitorů HIV-proteázy s následným snížením plazmatických koncentrací.
Inhibitory aromatázy - AMINOGLUTETHIMID	Aminoglutethimidem vyvolané potlačení funkce nadledvin může zhoršit endokrinní poruchy způsobené dlouhodobou léčbou glukokortikoidy.
Blokátory vápníkového kanálu - DILTIAZEM	CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT)
Kontraseptiva (perorální) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHISTERON	CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT)
- GREPFRUITOVÁ ŠŤÁVA	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

Třída nebo typ léku - LÉK nebo LÁTKA	Interakce/Účinek
	důvodu je možné, že nežádoucí účinky spojené s užíváním léku samotného mohou být pravděpodobnější při souběžném podávání. 2) při současném podávání cyklosporinu a methylprednisolonu byly hlášeny křeče.
Imunosupresiva - CYKLOFOSFAMID - TACROLIMUS	CYP3A4 SUBSTRÁT
Makrolidová antibiotika - KLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN	CYP3A4 INHIBITOR (a SUBSTRÁT)
Makrolidová antibiotika - TROLEANDOMYCIN	CYP3A4 INHIBITOR
NSA (nesteroidní protizánětlivé léky) - kyselina acetylsalicylová ve vysokých dávkách	1) Může být zvýšený výskyt gastrointestinálního krvácení a ulcerace, pokud jsou kortikosteroidy podávány s NSA. 2) Methylprednisolon může zvyšovat clearance vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové, což může vést ke sníženým hladinám salicylátů v séru. Ukončení léčby methylprednisolonem může vést ke zvýšeným hladinám salicylátů v séru, což by mohlo mít za následek zvýšené riziko toxicity salicylátů.
Látky odbourávající draslík	Pokud jsou kortikosteroidy podávány současně s látkami ovlivňujícími vylučování draslíku (např. diuretika), měli by být pacienti pečlivě sledováni pro rozvoj hypokalemie. Zvýšené riziko hypokalemie existuje také při současném užívání kortikosteroidů a amfotericinu B, xantenů nebo beta2 agonistů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že kortikosteroidy nepříznivě ovlivňují fertilitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Avšak data z těchto studií nejsou dostatečná.

Těhotenství

Některé studie na zvířecích modelech ukázaly, že kortikosteroidy aplikované v graviditě mohou způsobit malformaci plodu. Ačkoliv se nezdá, že by podání kortikosteroidů těhotným ženám vedlo ke vzniku kongenitálních abnormalit, výsledky studií při léčbě těhotných žen poškození plodu zcela nevyklučují.

Protože nebyly provedeny adekvátní reprodukční studie s methylprednisolon-acetátem lidí, má být tento léčivý přípravek použit v těhotenství pouze po pečlivém posouzení poměru přínosu a rizika pro matku a plod.

Některé kortikosteroidy snadno prostupují placentou. V jedné retrospektivní studii byl zjištěn zvýšený výskyt nižší porodní hmotnosti u dětí narozených ženám užívajících kortikosteroidy. Ukazuje se, že u lidí je riziko nízké porodní váhy závislé na dávce a může být minimalizováno podáváním nižších dávek kortikosteroidů. Děti narozené matkám, jimž byly během těhotenství podány vyšší dávky kortikosteroidů, je nutno pozorně sledovat a co nejdříve odhalit případné známky adrenální insuficience (přesto, že pravděpodobnost jejího výskytu se jeví být velmi malá).

U dětí narozených ženám léčených dlouhodobě kortikoidy během těhotenství, byl pozorován šedý zákal. Nejsou známy žádné účinky kortikosteroidů na porodní stahy a samotný porod.

Kojení

Kortikosteroidy se vylučují do mateřského mléka.

Kortikosteroidy procházející do mateřského mléka mohou potlačit růst a ovlivňovat endogenní produkci glukokortikoidů u kojenců. Tento léčivý přípravek se má používat v období kojení pouze po pečlivém posouzení poměru přínosu a rizika pro matku a 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

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce, jsou tříděné podle orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

U následujících kontraindikovaných způsobů podání byly hlášeny následující nežádoucí účinky: intratekální/epidurální podání: arachnoiditida, funkční gastrointestinální poruchy/dysfunkce močového měchýře, bolesti hlavy, meningitida, paraparéza/paraplegie, záchvat, senzorické poruchy. Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků není známa.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů (MedDRA v. 18.0)	Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)
<i>Infekce a infestace</i>	oportunní infekce, infekce, peritonitida [#] , infekce v místě vpichu
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	leukocytóza
<i>Poruchy imunitního systému</i>	hypersenzitivita na léky, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce
<i>Endokrinní poruchy</i>	Cushingoidní syndrom, hypopituitarismus, syndrom z vysazení steroidů
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Metabolická acidóza, epidurální lipomatóza, retence sodíku, retence tekutin, hypokalemická alkalóza, dyslipidemie, porucha tolerance glukózy, zvýšená potřeba inzulínu (nebo perorálních antidiabetik), lipomatóza, zvýšená chuť k jídlu (což může mít za následek zvýšení tělesné hmotnosti)
<i>Psychiatrické poruchy</i>	afektivní poruchy (včetně depresivní nálady, euforie, citové lability, závislosti na drogách, sebevražedných myšlenek), psychotické poruchy (včetně mánie, bludů, halucinací, schizofrenie), duševní poruchy, změny osobnosti, stavy zmatenosti, úzkost, prudké změny nálad, abnormální chování, nespavost, podrážděnost
<i>Poruchy nervového systému</i>	zvýšený nitrolební tlak (s edémem papily – benigní intrakraniální hypertenze), záchvat, ztráta paměti, kognitivní poruchy, závratě, bolest hlavy
<i>Poruchy oka</i>	chorioretinopatie, slepota [†] , katarakta, glaukom, exoftalmus, rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	městowné srdeční selhání (u predisponovaných pacientů)
<i>Cévní poruchy</i>	trombóza, hypertenze, hypotenze, trombotické příhody
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	plicní embolie, singultus

Tabulka 3. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů (MedDRA v. 18.0)	Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	hepatitida, zvýšené hodnoty jaterních enzymů
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	žaludeční vředy (s možností perforace a krvácení peptického vředu), perforace střev, žaludeční krvácení, pankreatitida, ulcerózní zánět jícnu, ezofagitida, nadýmání, bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	angioedém, hirsutismus, petechie, ekchymóza, atrofie kůže, zarudnutí, zvýšená potivost, kožní strie, vyrážka, svědění, kopřivka, akné, hyperpigmentace kůže, hypopigmentace kůže
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	svalová slabost, myalgie, myopatie, svalová atrofie, osteoporóza, osteonekróza, patologické zlomeniny, neuropatická artropatie, artralgie, zpomalení růstu
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	nepravidelná menstruace
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	sterilní absces, zhoršené hojení ran, periferní edém, , únava, malátnost, reakce v místě vpichu
<i>Vyšetření</i>	zvýšení nitroočního tlaku, snížení tolerance sacharidů, snížení draslíku v krvi, zvýšení vápníku v moči, zvýšení hladiny močoviny v krvi, potlačení reakcí na kožní testy*
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	kompresivní fraktury páteře, šlachové ruptury

† Vzácné případy slepoty spojené s intralezionální léčbou v okolí obličeje a hlavy

* Nejedná se o PT databáze MedDRA

Peritonitida může být primárně projevenou známkou či příznakem gastrointestinální poruchy jako je perforace, obstrukce či zánět slinivky břišní (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neexistují žádné klinické syndromy akutního předávkování přípravkem DEPO-MEDROL.

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

Farmakoterapeutická skupina: kortikosteroidy pro systémovou aplikaci, samotné, methylprednisolon
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.

Obecně má methylprednisolon-acetát vlastnosti glukokortikoidu methylprednisolonu, je však méně rozpustný a obtížněji se biotransformuje, což vysvětluje jeho dlouhodobější účinek.

Glukokortikoidy difundují přes buněčné membrány a se specifickými cytoplazmatickými receptory vytvářejí komplexy. Tyto komplexy poté vstupují do buněčného jádra, váží se na DNA (chromatin) a stimulují transkripci mRNA a následnou syntézu proteinů různých enzymů, o nichž se soudí, že po systémovém podání mají mnoho různých účinků. Glukokortikoidy nejenže mají značný vliv na zánětlivé a imunitní procesy, ale ovlivňují i metabolismus cukrů, proteinů a tuků. Působí i na kardiovaskulární systém, kosterní sval a centrální nervový systém.

Účinky na zánětlivé a imunitní procesy:

Většina terapeutických aplikací je založena na protizánětlivých, imunosupresivních a antialergických vlastnostech glukokortikoidů. Tyto vlastnosti mají vliv na následující výsledky:

- snížený počet imunoaktivních buněk blízko ložiska zánětu,
- omezená vazodilatace,
- stabilizace lyzozomálních membrán,
- inhibice fagocytózy,
- snížená produkce prostaglandinů a podobných látek.

Dávka 4,4 mg methylprednisolon-acetátu (4 mg methylprednisolonu) má stejný glukokortikosteroidový (protizánětlivý) účinek jako 20 mg hydrokortisonu. Methylprednisolon má pouze minimální mineralokortikoidní účinek (200 mg methylprednisolonu se rovná 1 mg desoxykortikosteronu).

Účinek na metabolismus glycidů proteinů:

Glukokortikoidy mají katabolický účinek na proteiny. Uvolněné aminokyseliny se v játrech prostřednictvím glukoneogeneze přeměňují na glukózu a glykogen. Absorpce glukózy v periferních tkáních se snižuje, což může mít za následek hyperglykémii a glukosuremii, zvláště u pacientů se sklonem k diabetu.

Účinek na metabolismus tuků:

Glukokortikoidy mají lipolytický účinek. Tato lipolytická aktivita ovlivňuje hlavně končetiny. Glukokortikoidy mají i lipogenní účinek, který se nejvýrazněji projevuje na hrudi, krku a na hlavě. To vše vede k redistribuci tukových depotů.

Maximální farmakologická aktivita glukokortikoidů je opožděná za maximálními hladinami v krvi, což naznačuje, že většina účinků léku je výsledkem modifikace enzymatické aktivity spíše než přímého účinku vlastního léku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Farmakokinetiky jednorázové intramuskulární dávky 40 mg přípravku DEPO-MEDROL byly zjišťovány ve studii s 8 zdravými dobrovolníky. Průměr individuálních vrcholových plazmatických koncentrací byl $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, průměrný individuální vrcholový poločas byl $7,25 \pm 1,04$ hodiny, a plocha pod křivkou (AUC) byla $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml x hod (1.-21. den).

Distribuce:

Methylprednisolon je významně distribuován do tkání, prochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mateřského mléka. Jeho zdánlivý distribuční objem činí přibližně 1,4 l/kg. Vazba methylprednisolonu na plazmatické proteiny u člověka je přibližně 77%.

Biotransformace:

Methylprednisolon se u člověka 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.)

Methylprednisolon, stejně jako mnoho CYP3A4 substrátů, může být také substrátem pro ATP-binding cassette -transportní p-glykoprotein, který ovlivňuje tkáňovou distribuci a interakce s ostatními léčivými přípravky.

Eliminace:

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Na základě běžných studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, nebyly zjištěny žádné neočekávané účinky léku. Pozorované toxicity v studiích opakovaného podávání jsou v souladu s očekávanými toxicitami při dlouhodobé expozici exogenním steroidům kůry nadledvin.

Kancerogenní potenciál

Methylprednisolon nebyl formálně hodnocen v karcinogenních studiích s hlodavci. Byly získány variabilní výsledky s jinými glukokortikoidy, jejichž karcinogenita se testovala na myších a potkanech. Z publikovaných údajů však vyplývá, že několik příbuzných glukokortikoidů včetně budesonidu, prednisolonu a triamcinolonacetonidu může zvyšovat incidenci hepatocelulárních adenomů a karcinomů po perorálním podání samcům potkanů v pitné vodě. K těmto tumorogenním účinkům docházelo u dávek, které byly nižší než typické klinické dávky v mg/m².

Mutagenní potenciál

Methylprednisolon nebyl formálně hodnocen z hlediska genotoxicity. Avšak methylprednisolon-sulfonát, jehož struktura se podobá methylprednisolonu, nebyl mutagenní s anebo bez metabolické aktivace v *Salmonella typhimurium* při 250 až 2 000 μ g/plotnu, nebo v savčím buněčném genovém mutačním testu využívajícím vaječnickové buňky čínské křečka při 2 000 až 10 000 μ g/ml. Methylprednisolon sulfonát neindukoval neplánovanou DNA syntézu v primárních hepatocytech potkanů při 5 až 1 000 μ g/ml. Navíc, z průzkumu zveřejněných údajů vyplývá, že prednisolonfarnezylát (PNF), jenž má podobnou strukturu jako methylprednisolon, nebyl mutagenní s metabolickou aktivací anebo bez ní v *Salmonella typhimurium* a *Escherichia coli* kmenech při 312 až 5 000 μ g/plotnu. V linii fibroblastických buněk křečka čínské způsobil PNF mírné zvýšení incidence strukturálních chromozomálních aberací s metabolickou aktivací při nejvyšší testované koncentraci 1 500 μ g/ml.

Reprodukční toxicita

Bylo prokázáno, že kortikosteroidy snižují fertilitu při podání potkanům. Avšak data z těchto studií nejsou dostatečná.

Samcům potkanů se podával kortikosteron v dávkách 0, 10 a 25 mg/kg/den subkutánní injekcí jedenkrát denně po dobu 6 týdnů, a pářili se s neošetřenými samicemi. Po 15 dnech se vysoká dávka snížila na 20 mg/kg/den. Bylo pozorováno snížení počtu kopulačních spojení, což

mohl být sekundární následek snížení hmotnosti vedlejších orgánů. Snížil se počet implantací a živých plodů.

U řady druhů byl prokázán teratogenní účinek kortikosteroidů, pokud byly podávány v dávkách odpovídajících lidské dávce. V reprodukčních studiích na zvířatech bylo prokázáno, že glukokortikoidy, například methylprednisolon, zvýšily incidencimalforn (rozštěp patra, kosterní malformace), embryo-fetální letality (např. zvýšení resprpci) a intrauterinní růstové retardace.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE

6.1 Seznam všech pomocných látek

Makrogol 3350, miripirium-chlorid, chlorid sodný, hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková na úpravu pH, voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k možným fyzikálním nekompatibilitám se přípravek DEPO-MEDROL nesmí ředit nebo mísit s jinými roztoky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 15 °C - 30 °C, chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička (skleněná), propichovací pryžová zátka s odtrhovacím uzávěrem z plastické hmoty, krabička.

Velikost balení:

1 ml, 2 ml a 5 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Důkladně protřepejte, aby se vytvořila homogenní suspenze.

1. Sejměte kryt.
 2. Nasad'te za sterilních podmínek jehlu.
 3. Sejměte kryt jehly. Nyní je stříkačka připravená k použití.
- Po aplikaci stříkačku znehodno'te. Nikdy znovu nepoužívejte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol.s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/191/71-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27.7. 1971

Datum posledního prodloužení registrace: 17.10.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.8.2018