

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Solu-Medrol 62,5 mg/ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje methylprednisolonum 62,5 mg (ve formě methylprednisoloni natrii succinas 82,88 mg).

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).

Pomocné látky se známým účinkem:

Balení 125 mg obsahuje 16,6 mg sodíku v jedné lahvičce Act-O-Vial.

Balení 250 mg obsahuje 32,7 mg sodíku v jedné lahvičce Act-O-Vial.

Balení 500 mg obsahuje 58,6 mg sodíku v jedné lahvičce s práškem, a 9 mg benzylalkoholu v 1 ml rozpouštědla

Balení 1000 mg obsahuje 117,1 mg sodíku v jedné lahvičce s práškem, a 9 mg benzylalkoholu v 1 ml rozpouštědla

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Popis přípravku:

a) bílý nebo téměř bílý prášek

b) čirý bezbarvý roztok (rozpouštědlo)

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
- hyperkalcemie spojená s onkologickým onemocněním.

ONEMOCNĚNÍ REVMAICKÉHO PŮVODU

Jako adjuvantní 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 dnové 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 karditidě
- 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 neovladatelné stavy běžnou léčbou při:

- asthma bronchiale
- kontaktní dermatitidě
- atopické dermatitidě
- sérové nemoci
- sezónní nebo celoroční alergické rinitidě
- hypersenzitivních reakcí na léčivé přípravky
- urtikariálních posttransfuzních 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 jiroveci*)
- exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN).

HEMATOLOGICKÉ PORUCHY

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

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 uremie.

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 nauzey a zvracení při protinádorové chemoterapii.

4.2. Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Intravenózní nebo intramuskulární podání.

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 mají být voleny spíše na základě závažnosti zdravotního stavu a odpovědi na léčbu než podle věku a tělesné hmotnosti. Dávky užívané v pediatrii nemají 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 anafylaxií 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
1g 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 NAUZEY 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 přípravku 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 infuze 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 infuze 5,4 mg/kg/hodinu po dobu 47 hodin. Přípravek by měl být podáván odděleně od ostatní infuzí léčby.

PNEUMONIE ZPŮSOBENÁ PNEUMOCYSTIS JIROVECI 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. Pacienti mají být rovněž sledováni pro 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.

POZNÁMKA: Některé přípravky s obsahem natrium-methylprednisolon-sukcinátu obsahují benzylalkohol (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Pediatrická populace).

4.3 Kontraindikace

Natrium-methylprednisolon-sukcinát je kontraindikován:

- u pacientů se systémovými mykózami
- u pacientů s hypersenzitivitou na methylprednisolon nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvednou v bodě 6.1.
- pro intratekální podání
- pro epidurální podání.

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

Přípravek nesmí být podáván předčasně narozeným dětem a novorozencům (viz bod 4.4, Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

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.

Pacienti 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.

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 tyto pacienti dostávat chemoprophylaxi.

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

Role kortikosteroidů u septického šoku byla sporná, časné studie uváděly jak prospěšné, tak i škodlivé účinky. V nedávné době byla doplňková léčba kortikosteroidy navržena jako prospěšná u pacientů s dlouhodobým septickým šokem, kteří trpí nedostatečností nadledvin. Nicméně jejich rutinní použití při septickém šoku se nedoporučuje. Systematické přezkoumání krátkodobých, vysokodávkových kortikosteroidů jejich používání nepodpořilo. Meta-analýzy a revize nicméně ukazují, že delší podávání (5–11 dní) nízkých dávek kortikosteroidů může vést ke snížení mortality, zejména u pacientů se septickým šokem závislým na vasopresorech.

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 steroidů před, během a po stresující situaci.

Farmakologické dávky kortikosteroidů podávaných po delší dobu mohou vést k supresi osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) (sekundární insuficience 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 insuficienci nadledvin vedoucí k fatálnímu konci, pokud jsou glukokortikoidy vysazeny náhle.

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.

Steroidní "abstinenční syndrom", zdánlivě nesouvisející s adrenokortikální insuficí, se může také vyskytnout po náhlém vysazení glukokortikoidů. Tento syndrom zahrnuje příznaky, jako

např.: nechutenství, nauzea, zvracení, letargie, bolesti hlavy, horečka, bolesti kloubů, deskvamace, bolesti svalů, ztráta tělesné 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, nedoporučuje se podávat 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 mají 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 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 třeba používat s opatrností u pacientů trpících záchvaty.

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

I když kontrolované klinické studie prokázaly, že kortikosteroidy jsou účinné při urychlení ústupu akutních exacerbací roztroušené sklerózy, neprokázaly, že kortikosteroidy mají vliv na konečný výsledek nebo přirozený průběh tohoto onemocnění. Studie prokázaly, že k dosažení signifikantního účinku jsou nezbytné relativně vysoké dávky kortikosteroidů.

V souvislosti s intratekálním/epidurálním podáním byly hlášeny závažné nežádoucí účinky (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

U pacientů užívajících kortikosteroidy byla hlášena epidurální lipomatóza, typicky při dlouhodobém užívání vysokých dávek.

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 a herpes zoster ophtalmicus mají být kortikosteroidy podávány s opatrností vzhledem k hrozbě 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 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 infuze.

Systémové kortikosteroidy je třeba používat v případě 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 třeba 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 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. Léčba glukokortikoidy může maskovat zánět pobříšnice nebo jiné známky či příznaky spojené s gastrointestinálními poruchami jako je perforace, obstrukce či zánět slinivky břišní. V kombinaci s nesteroidními protizánětlivými léky (NSA) existuje zvýšené riziko rozvoje gastrointestinálních vředů.

U nemocných 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

Cyklické pulzní intravenózní podání methylprednisolonu (obvykle v dávkách 1 g/den) může vést k poškození jater vyvolanému lékem, například k akutní hepatitidě. Doba do nástupu akutní hepatitidy může činit několik týdnů či déle. Po přerušení léčby bylo pozorováno odeznění nežádoucí příhody.

Účinky na muskuloskeletální systém

Po podání vysokých dávek kortikosteroidů byly hlášeny případy akutní myopatie; nejčastěji tyto případy zahrnovaly nemocné s poruchami nervosvalového přenosu (myasthenia 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.

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 methyprednisolonu (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 methyprednisolonu.

Kortikosteroidy používat s opatrností u pacientů s insuficiencí ledvin. V případě renálního selhání není potřeba upravovat dávky. Methyprednisolon je hemodialyzovatelný.

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

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 matrium-methylprednisolon-sukcinát v porovnání s pacienty léčenými placebem. Nebyla stanovena příčinná souvislost s léčbou natrium-methylprednisolon-sukcinátem .

Jiné

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 má být použita nejnižší možná dávka kortikosteroidu, a pokud je možné snížení dávky, mělo by být postupné.

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).

Kyselinu acetylsalicylovou a nesteroidní protizánětlivé léky je nutno používat s opatrností v kombinaci s kortikosteroidy.

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.

Pediatrická populace

Důležité informace o některých složkách přípravku

Balení 500 mg, 1000 mg obsahuje benzylalkohol: Benzylalkohol může způsobit toxické a anafylaktoidní reakce u kojenců a dětí do 3 let (viz bod 4.3, Kontraindikace).

Konzervační látka benzylalkohol byla u pediatrických pacientů spojena se závažnými nežádoucími příhodami, včetně „gasping syndromu“ a úmrtí. I když je příjem benzylalkoholu při normálních terapeutických dávkách tohoto přípravku zpravidla podstatně nižší než dávky hlášené v souvislosti s „gasping syndromem“, není známo, jaké je minimální množství benzylalkoholu, při kterém se může vyskytnout toxicita. Riziko toxicity vyvolané benzylalkoholem závisí na podaném množství a schopnosti jater a ledvin detoxifikovat tuto chemickou látku. Rozvoj toxicity může být pravděpodobnější u předčasně narozených dětí a dětí s nízkou porodní hmotností.

Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Balení 125 mg tohoto přípravku obsahuje 16,6 mg sodíku v jedné lahvičce Act-O-Vial, Balení 250 mg tohoto přípravku obsahuje 32,7 mg sodíku v jedné lahvičce Act-O-Vial, což odpovídá 1,64 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Balení 500 mg tohoto přípravku obsahuje 58,6 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 2,93 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Balení 1000 mg tohoto přípravku obsahuje 117,1 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 5,86 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

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 má být omezeno na nejnutnější případy. Strídavé podávání glukokortikoidů obvykle zabrání vzniku nebo minimalizuje tyto nežádoucí účinky.

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.

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 ovlivněna, 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 1 obsahuje seznam a popis nejčastějších a/nebo klinicky významných lékových interakcí nebo účinků methylprednisolonu.

Tabulka 1. Významné lékové nebo látkové interakce/účinky s methylprednisolonem

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 isoniazidu.
Antibiotikum, Antituberkulotikum - RIFAMPIN	CYP3A4 INDUKTOR
Antikoagulancia (perorální)	Vliv methylprednisolonu na perorální antikoagulancia je variabilní. Existují údaje jak o zvýšení i o snížení účinku antikoagulancií, pokud jsou podávány současně s kortikosteroidy. Proto se k udržení požadovaného antikoagulačního účinku mají 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 systému) 2) antagonismus neuromuskulární blokády vyvolané pankuroniem a vekuroniem byl hlášen u pacientů užívajících kortikosteroidy. Tuto interakci lze očekávat u všech kompetitivních neuromuskulárních blokátorů.
Anticholinesterázy	Steroidy mohou snížit účinky anticholinesteráz u myasthenia 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	Aminoglutethimidem vyvolané potlačení funkce nadledvin může

Třída nebo typ léku - LÉK nebo LÁTKA	Interakce/Účinek
- AMINOGLUTETHIMID	způsobit exacerbaci endokrinních poruch vyvolaných 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 methylprednisolonu byly hlášeny křeče.
Imunosupresiva - CYKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	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 odbourávajícími draslík (např. diuretika, amfotericin B), mají být pacienti pečlivě sledováni pro rozvoj hypokalemie. Zvýšené riziko hypokalemie existuje také při současném užívání kortikosteroidů u amfotericinu B, xantenu 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 se zvířaty ukázaly, že kortikosteroidy, pokud se v těhotenství aplikují ve vysokých dávkách, mohou způsobit malformaci plodu. Ačkoliv se nezdá se, že by podání kortikosteroidů těhotným ženám vedlo ke vzniku kongenitálních abnormalit, výsledky studií při léčbě těhotných žen poškození plodu zcela nevylučují. Protože nebyly provedeny adekvátní reprodukční studie s natrium methylprednisolon sukcinátem u 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, přestože pravděpodobnost jejího výskytu u novorozenců, kteří byli nitroděložně vystaveni působení kortikosteroidů, 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.

Benzylalkohol může prostupovat placentou. (Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

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 pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

U intratekálního/epidurálního způsobu podání byly hlášeny následující nežádoucí účinky: arachnoiditida, funkční gastrointestinální poruchy/dysfunkce močového měchýře, bolesti hlavy, meningitida, paraparéza/paraplegie, záchvat, sensorické poruchy. Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků není známa.

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

Tabulka 2. Tabulka nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů (MedDRA v. 18.0)	Frekvence: není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<i>Infekce a infestace</i>	Oportunní infekce, infekce, peritonitida [#]
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Leukocytóza
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Hypersenzitivita na lék, anafylaktoidní reakce, anafylaktické reakce
<i>Endokrinní poruchy</i>	Cushingoidní syndrom, hypopituitarismus, steroidní abstinenční syndrom

Tabulka 2. Tabulka nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů (MedDRA v. 18.0)	Frekvence: není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Metabolická acidóza, epidurální lipomatóza, retence sodíku, retence tekutin, hypokalemická alkalóza, dyslipidemie, porucha tolerance glukózy, zvýšená potřeba insulinu (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, euforické nálady, citové lability, závislosti na drogách, sebevražedných myšlenek), psychotické poruchy (včetně mánie, bludů, halucinací, schizofrenie), duševní poruchy, změny osobnosti, stav 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, katarakta, glaukom, exoftalmus, rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	Městnavé srdeční selhání (u disponovaných pacientů), arytmie
<i>Cévní poruchy</i>	Trombóza, hypertenze, hypotenze, trombotické příhody
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Plicní embolie, singultus
<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 jater a žlučových cest</i>	Hepatitida†, zvýšené hodnoty jaterních enzymů
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Angioedém, hirsutismus, petechie, ekchymóza, atrofie kůže, zarudnutí, zvýšená potivost, kožní strie, vyrážka, svědění, kopřivka, akné, hypopigmentace kůže
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Svalová slabost, myalgie, myopatie, svalová atrofie, osteoporóza, osteonekróza, patologická zlomenina, neuropatická artropatie, artralgie, zpomalení růstu
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Nepravidelná menstruace
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	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 močoviny v krvi, potlačení reakcí na kožní testy*
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Kompresivní fraktura páteře, ruptura šlachy

* Nejedná se o upřednostňovaný termín podle databáze MedDRA

† Hepatitida byla hlášena při intravenózním podání (viz bod 4.4).

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 na adresu:

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

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: glukokortikoidy, methylprednisolon
ATC kód: H02AB04

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

Natrium-methylprednisolon-sukcinát 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 natrium-methylprednisolon- sukcinátu a natrium-hydrokortison sukcinátu vyjádřená 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.

Absorpce:

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 ester natrium-methylprednisolon-sukcinát u se po všech cestách podání rychle a významně přeměňuje na účinný methylprednisolon. Absorpce volného methylprednisolonu po intravenózním a intramuskulárním podání je ekvivalentní a signifikantně vyšší než po perorálním podání tablet nebo roztoku. Vzhledem k tomu, že rozsah absorpce 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.

Distribuce:

Methylprednisolon je významně distribuován do tkání, prochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mateřského mléka. Jeho zdánlivý distribuční objem je přibližně 1,4 l/kg. Vazba methylprednisolonu na plazmatické proteiny u lidí 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 podkladem pro ATP-kazetové vázání (ABC) transportního proteinu P-glykoproteinu, 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. Celková clearance je přibližně 5 až 6 ml/min/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání nebylo zjištěno žádné neočekávané nebezpečí. Toxicita v studiích opakovaného podávání je očekávána při pokračující expozici exogenním steroidům kůry nadledvin.

Karcinogeneze

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 samečkům potkanů v pitné vodě. K těmto tumorogenním účinkům docházelo u dávek, které byly nižší než typické klinické dávky v mg/m².

Mutagenese

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 čínského 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 čínského 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 incidenci malformací (rozštěp patra, kosterní malformace), embryo-fetální letalitu (např. zvýšení resorpcí) a intrauterinní růstové retardace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam všech pomocných látek

Balení 125 mg, 250 mg:

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný.

Rozpouštědlo: voda pro injekci.

Balení 500 mg, 1000 mg:

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný.

Rozpouštědlo: benzylalkohol, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Kompatibilita a stabilita intravenózních roztoků natrium-methylprednisolon-sukcinátu 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 natrium-methylprednisolon-sukcinátu 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. infuzi, jež zajistí oddělené podání léku (pro další informace viz bod 4.5)

Aby se předešlo problémům s kompatibilitou a stabilitou, doporučuje se, aby se natrium-methylprednisolon-sukcinát podával odděleně od ostatních látek, které jsou podávány prostřednictvím intravenózního podání. Léky, které jsou v roztoku fyzikálně nekompatibilní s natrium-methylprednisolon-sukcinátem zahrnují, ale nejsou omezeny pouze na: alopurinol sodný, doxapram-hydrochlorid, tigecklin, diltiazem-hydrochlorid, glukonát vápenatý, vekuronium-bromid, rokuronium-bromid, cisatrakurium-besylát, glykopyrolát, propofol.

6.3. Doba použitelnosti

Balení 125 mg: 2 roky

Balení 250 mg, 500 mg, 1000 mg: 5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Nenaředený přípravek uchovávejte při teplotě do 30 °C. Po naředění roztok ihned spotřebujte.

6.5. Druh obalu a obsah 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 rozpouštědlo od lyofilizátu, vnější zátky je opatřena hliníkovým krytem a ochranným plastovým víčkem), 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. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro 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 částice.

a) Act-O-Vial dvoukomorová lahvička

1. Stlačte plastový aktivátor směrem dolů a vytlačte rozpouštědlo do dolního oddílu lahvičky.
2. Jemně protřepejte, aby se roztok dobře promíchal.
3. Sejměte plastový kryt chránící střed zátky.
4. Sterilizujte povrch zátky vhodným desinfekčním prostředkem.
5. Zaveďte jehlu kolmo středem zátky tak hluboko, aby byl viditelný její hrot. Lahvičku obraťte a natáhněte dávku.

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

Příprava roztoku pro i.v. infuzi

K přípravě roztoku pro i.v. infuzi 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 přípravku s 5% glukózou ve vodě, normálním fyziologickým roztokem, 5% glukózou v 0,45% nebo 0,9% chloridu sodném.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol.s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

56/045/75-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.12.1975

Datum posledního prodloužení registrace: 16.10.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 8. 2018