

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Solu-Medrol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Solu-Medrol 125 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Solu-Medrol 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Solu-Medrol 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Solu-Medrol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Viala s praškom vsebuje 40 mg metilprednizolona.

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 40 mg metilprednizolona v obliki 53,0 mg natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata.

Solu-Medrol 125 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Viala s praškom vsebuje 125 mg metilprednizolona.

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 62,5 mg metilprednizolona v obliki 82,9 mg natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata.

Solu-Medrol 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Viala s praškom vsebuje 500 mg metilprednizolona.

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 59,7 mg metilprednizolona v obliki 79,2 mg natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Zdravilo Solu-Medrol 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 70,2 mg benzilalkohola v 7,8 ml vehikla, kar je enako 9 mg/ml.

Zdravilo Solu-Medrol 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 58,3 mg natrija na vialo.

Solu-Medrol 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Viala s praškom vsebuje 1000 mg metilprednizolona.

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 59,7 mg metilprednizolona v obliki 79,2 mg natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Zdravilo Solu-Medrol 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 140,4 mg benzilalkohola v 15,6 ml vehikla, kar je enako 9 mg/ml.

Zdravilo Solu-Medrol 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 116,8 mg natrija na vialo.

Za podrobnejše informacije in opozorila glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Prašek: bel prašek.

Vehikel: bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Glukokortikoide uporabljamo samo kot simptomatsko zdravljenje, razen v primeru nekaterih endokrinih motenj, kjer jih uporabljamo za nadomestno zdravljenje.

Protivnetno zdravljenje

• *Revmatične bolezni*

Kot kratkotrajno dodatno zdravljenje (pri akutni bolezni ali akutnem poslabšanju) pri:

- posttravmatski osteoartrozi,
- sinovitisu pri osteoartrozi,
- revmatoidnem artritisu, vključno s kroničnim juvenilnim idiopatičnim artritisom (v posameznih primerih je morda potrebno vzdrževalno zdravljenje z majhnimi odmerki),
- akutnem uričnem artritisu,
- psoriatičnem artritisu,
- ankilozirajočem spondilitisu.

• *Sistemske vezivnotkivne bolezni*

V času poslabšanja bolezni ali kot vzdrževalno zdravljenje v posameznih primerih naslednjih bolezni:

- sistemski eritematozni lupus (in lupusni nefritis),
- akutni revmatski karditis,
- sistemski dermatomiozitis (polimiozitis),
- nodozni poliarteritis,
- Goodpasturjev sindrom.

• *Kožne bolezni*

- pemfigus,
- težje oblike multiformnega eritema (Stevens-Johnsonov sindrom),
- eksfoliativni dermatitis,
- bulozni herpetiformni dermatitis,
- težje oblike seboroičnega dermatitisa,
- hude oblike psoriaze,
- fungoidni granulom,
- urtikarija.

• *Alergijska stanja*

Za omejevanje težjih ali neobvladljivih alergijskih stanj, ki jih ni mogoče zdraviti na običajen način, in sicer pri:

- bronhialni astmi,
- kontaktnem dermatitisu,
- atopičnem dermatitisu,
- serumski bolezni,
- preobčutljivostnih reakcijah na zdravila,
- urtikarijskih reakcijah po transfuziji,
- akutnem neinfektivnem edemu grla (najprimernejše zdravilo je adrenalin).

• *Očesne bolezni*

Težji akutni in kronični alergijski in vnetni procesi v očesu, kot so:

- očesni herpes zoster,
- iritis, iridociklitis,
- horioretinitis,

- difuzni posteriorni uveitis in horioiditis,
- vnetje vidnega živca,
- simpatična oftalmija.

- *Bolezni prebavil*

Za umiritev kritičnih poslabšanj bolezni:

- ulcerozni kolitis (sistemsko zdravljenje),
- regionalni enteritis (sistemsko zdravljenje).

- *Bolezni dihal*

- simptomatska pljučna sarkoidoza,
- berilioza,
- nenaden močan izbruh ali razsoj pljučne tuberkuloze ob sočasnem ustreznem antituberkuloznem zdravljenju,
- Loefflerjev sindrom, ki ga ni mogoče zdraviti z drugimi zdravili,
- aspiracijski pnevmonitis.

- *Edematozna stanja*

Za vzpostavitev diureze ali izboljšanje proteinurije pri nefrotskem sindromu brez uremije, bodisi da je ta idiopatske narave bodisi posledica eritematoznega lupusa.

Imunosupresivno zdravljenje

- *Presajanje organov*

Zdravljenje hematoloških in onkoloških motenj

- *Hematološke motnje*

- pridobljena (avtoimunska) hemolitična anemija,
- idiopatična trombocitopenična purpura pri odraslih (samo intravenska uporaba-intramuskularna uporaba je kontraindicirana),
- sekundarna trombocitopenija pri odraslih,
- eritroblastopenija (R.B.C. anemija),
- prirojena (eritroidna) hipoplastična anemija.

- *Onkološke bolezni*

Za paliativno zdravljenje:

- levkemij in limfomov pri odraslih,
- akutne levkemije pri otrocih.

Drugo

- *Živčevje*

- možganski edemi zaradi tumorja – primarnega ali metastatskega - oz. kirurškega ali obsevalnega zdravljenja
- akutna poslabšanja multiple skleroze,
- akutne poškodbe hrbtenjače (zdravljenje je treba začeti v roku osmih ur po poškodbi).
- Tuberkulozni meningitis s subarahnoidno blokado ali grozečo blokado ob sočasni ustrezni antituberkulozni kemoterapiji.
- Trihinoza z nevrološkimi ali miokardnimi zapleti.
- Preprečevanje navzee in bruhanja v povezavi s kemoterapijo pri zdravljenju raka.

Motnje v delovanju endokrinih žlez:

- primarna in sekundarna kronična insuficienca skorje nadledvične žleze,
- akutna insuficienca skorje nadledvične žleze (za te indikacije sta zdravili izbora hidrokortizon ali kortizon, v določenih pogojih lahko uporabimo sintetske analoge, če jih kombiniramo z mineralokortikoidi),

- zdravljenje šokovnih stanj: šok, kot posledica insuficience skorje nadledvične žleze ali šok, kjer se organizem ne odziva na običajno zdravljenje, v primeru suma ali potrditve insuficience skorje nadledvične žleze (glavno zdravilo izbora je hidrokortizon). V primeru, da učinki mineralokortikoidov niso zaželeni, dajemo prednost metilprednizolonu,
- pred operacijami ali v primeru težje poškodbe ali bolezni, pri bolnikih z ugotovljeno insuficienco nadledvične žleze ali kadar je zmogljivost skorje nadledvične žleze vprašljiva,
- prirojena hiperplazija nadledvične žleze,
- negnojni tiroiditis,
- hiperkalcemija pri rakavih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Raztopina natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata se lahko uporablja intravensko ali intramuskularno ali v obliki intravenske infuzije. Najbolj ustrezen način v nujnih primerih je intravenska injekcija. Priporočeni odmerki so prikazani v spodnji preglednici. Odmerki za dojenčke in otroke so manjši, določamo pa jih predvsem glede na resnost stanja in odziva bolnika in ne toliko glede na velikost ali starost bolnika. Vendar naj bo odmerek najmanj 0,5 mg na kg telesne mase bolnika vsakih 24 ur.

Preglednica 1: Priporočeni odmerki natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata

Kot dodatno zdravljenje v življenjsko ogrožajočih stanjih	Priporočeni odmerek je 30 mg/kg, aplicirano i.v. v času najmanj 30 minut. Odmerek lahko v bolnišnici ponovimo vsakih 4 do 6 ur, največ 48 ur, odvisno od klinične potrebe (glejte poglavje Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).
“PULZNO ZDRAVLJENJE” V primeru zelo hudih poslabšanj in/ali neodziva na standardno zdravljenje, kot so nesteroidna protivnetna zdravila, imunomodulirajoča zdravila.	Priporočena shema zdravljenja: – revmatoidni artritis: - 1 g/dan i.v., 1, 2, 3 ali 4 dni, ali - 1 g/mesec, i.v., 6 mesecev Ker veliki odmerki kortikosteroidov lahko povzročijo motnje srčnega ritma, je ta vrsta zdravljenja omejena na bolnišnice, kjer je na voljo elektrokardiograf in defibrilator. Aplikacija poteka najmanj 30 minut in jo lahko ponovimo, če v enem tednu po zdravljenju to ni uspešno, ali če to narekuje stanje bolnika.
Preprečevanje navzee in bruhanja, povezanih s kemoterapijo	Priporočena shema zdravljenja: – Blaga do zmerna emetogena kemoterapija: aplikacija zdravila Solu-Medrol 250 mg i.v. najmanj 5 minut, eno uro pred kemoterapijo, nato na začetku in pred koncem kemoterapije. Za večji učinek lahko pri prvem odmerku zdravila Solu-Medrol uporabimo tudi klorirani fenotiazin. – Močno emetogena kemoterapija: aplikacija zdravila Solu-Medrol 250 mg i.v. najmanj 5 minut, z ustreznimi odmerki metoklopramida ali butirofenona eno uro pred kemoterapijo, nato zdravilo Solu-Medrol 250 mg i.v. ob začetku in pred koncem zdravljenja.
Akutne poškodbe hrbtenjače	Zdravljenje se mora začeti v času osmih ur po poškodbi. <u>Bolniki, ki jih začnemo zdraviti znotraj 3 ur po poškodbi:</u> Začnite z i.v. bolusnim odmerkom 30 mg metilprednizolona na kilogram telesne mase v trajanju 15 minut, pod stalnim zdravniškim nadzorom. Po bolusni

	<p>injekciji sledi 45 minut odmora, za njim pa kontinuirana infuzija 5,4 mg/kg na uro in to 23 ur.</p> <p><u>Bolniki, ki jih začnemo zdraviti v 3 do 8 urah po poškodbi:</u> Začnite z i.v. bolusnim odmerkom 30 mg metilprednizolona na kilogram telesne mase v trajanju 15 minut, pod stalnim zdravniškim nadzorom. Po bolusni injekciji sledi 45 minut odmora, za njim pa kontinuirana infuzija 5,4 mg/kg na uro in to 47 ur.</p> <p>Priporočljivo je, da za infuzijo ne izberemo istega mesta vboda v veno, kot smo ga uporabili za bolusno injekcijo.</p> <p><u>Bolusni odmerek se lahko uporablja le pri tej indikaciji,</u> ob spremljanju EKG-ja, na voljo mora biti defibrilator. Dajanje velikih odmerkov metilprednizolona v bolusih intravensko (odmerki več kot 500 mg v času, krajšem od 10 minut) lahko povzroči motnje srčnega ritma, cirkulatorni kolaps in zastoj srca.</p>
Pri drugih indikacijah	<p>Začetni odmerek se spreminja od 10 do 500 mg, odvisno od kliničnih simptomov, ki jih zdravimo. Večji odmerki so potrebni za kratkoročno zdravljenje hudih akutnih stanj, kot so bronhialna astma, serumska bolezen, urtikarijske reakcije po transfuziji in akutna poslabšanja pri multipli sklerozi. Začetni odmerek do vključno 250 mg se aplicira intravensko, najmanj 5 minut. Odmerki, ki presegajo 250 mg, se aplicirajo najmanj 30 minut. Naslednji odmerki se lahko dajejo intravensko ali intramuskularno v časovnih obdobjih, ki jih narekujejo odziv bolnika in njegovo klinično stanje.</p> <p>Zdravljenje s kortikosteroidom je dodatek običajnemu zdravljenju, ne nadomestilo zanj.</p>

Odmerke je treba zmanjšati ali z njimi postopoma prekiniti, če zdravljenje s tem zdravilom traja več kot nekaj dni. Če se pri kroničnih stanjih pojavi spontana remisija, je treba zdravljenje prekiniti. Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba v rednih časovnih presledkih izvajati rutinske laboratorijske preiskave, kot so analiza urina, krvni sladkor 2 uri po obroku, merjenje krvnega tlaka in telesne mase ter rentgensko slikanje prsnega koša. Pri bolnikih z anamnezo ulkusne bolezni ali znatne dispepsije je priporočljiv pregled prebavil.

Zdravniški nadzor je potreben tudi pri prekinitvi kroničnega zdravljenja.

V izogib težavam s skladnostjo in stabilnostjo izdelka priporočamo, da raztopino natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata dajemo ločeno od drugih zdravil in sicer kot i.v. injekcijo, skozi i.v. komoro ali kot i.v. 'piggy-back' raztopino (glejte poglavje 6.6).

Način uporabe

Raztopino za intravensko (ali intramuskularno) injekcijo pripravimo v skladu z navodili.

Za navodila za pripravo zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Natrijeva sol metilprednizolonhidrogensukcinata je kontraindicirana pri:

- bolnikih, ki imajo sistemsko glivično okužbo.
- preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- intratekalni poti uporabe.

Uporaba živih, oslabljenih cepiv je kontraindicirana pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivne odmerke kortikosteroidov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Imunosupresivni učinki/povečana dovzetnost za okužbe

Kortikosteroidi lahko povečajo dovzetnost za okužbo, lahko prikrijejo nekatere znake okužb, med njihovo uporabo se lahko pojavijo nove okužbe. Pri uporabi kortikosteroidov se lahko pojavi zmanjšana odpornost na okužbo ali pa okužbe ni mogoče lokalizirati. Okužbe zaradi patogenih organizmov, kot so bakterije, virusi, glivice, praživali ali paraziti v katerem koli delu telesa, so lahko povezane z uporabo kortikosteroidov samih bodisi v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, ki vplivajo na celično imunost, humoralno imunost ali aktivnost nevtrofilcev. Te okužbe so lahko blage, hude ali v posameznih primerih smrtno nevarne. S povečanjem odmerka kortikosteroida se poveča tudi pogostnost okužb.

Osebe, ki jemljejo zdravila, ki zavirajo imunski sistem, so bolj dovzetne za pojav okužb kot pa zdravi posamezniki. Potek obolenja, na primer noric in ošpic, pri neimunih otrocih ali odraslih, ki jemljejo kortikosteroide, je lahko resnejši ali celo smrten.

Podobno je treba kortikosteroide uporabljati zelo previdno pri bolnikih z znanimi okužbami z zajedalci, ali ob sumu na take okužbe, kot na primer pri okužbah s *Strongyloides*, ki lahko privedejo do hiperinfekcije s *Strongyloides* in razsejanja obolenja z obsežno migracijo ličink na oddaljena mesta, kar pogosto spremlja zelo izrazit enterokolitis in z gramnegativnimi mikroorganizmi povzročena septikemija, ki je lahko smrtna.

Vloga kortikosteroidov pri septičnem šoku je sporna, saj so zgodnje študije pokazale tako ugodne kot škodljive učinke. V zadnjem času ugotavljajo, da je uporaba dodatnih kortikosteroidov koristna pri bolnikih s septičnim šokom, pri katerih je prisotna insuficienca nadledvične žleze. Kljub temu pa njihova rutinska uporaba pri septičnem šoku ni priporočena. Sistematični pregled uporabe velikih odmerkov kratkotrajno delujočih kortikosteroidov ne podpira njihove uporabe. Vendar pa meta analize in pregled uporabe nakazujejo, da daljše zdravljenje (5-11 dni) z uporabo majhnih odmerkov kortikosteroidov lahko zmanjša smrtnost.

Uporaba živih, oslabljenih cepiv je pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivne odmerke kortikosteroidov, kontraindicirana. Bolnikom, ki prejemajo imunosupresivne odmerke kortikosteroidov, lahko dajemo mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar pa je odziv lahko zmanjšan ali celo nič. Bolnike, ki prejemajo neimunopresivne odmerke kortikosteroidov, lahko izpostavimo potrebnim postopkom imunizacije.

Uporaba kortikosteroidov pri aktivni tuberkulozi naj bo omejena na tiste primere razvitega stadija tuberkuloze ali razsejane tuberkuloze, pri katerih se kortikosteroid uporablja za obvladanje bolezni skupaj z ustreznim protituberkuloznim režimom.

Če so kortikosteroidi indicirani pri bolnikih z latentno tuberkulozo ali tuberkulinsko aktivnostjo, je potrebno natančno spremljanje, ker lahko pride do reaktivacije bolezni. Med dolgotrajnim kortikosteroidnim zdravljenjem morajo ti bolniki prejemati kemoprofilakso.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kortikosteroidi, so poročali o pojavu Kaposijevega sarkoma. Prenehanje uporabe kortikosteroidov lahko povzroči klinično remisijo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Acetilsalicilno kislino in nesteroidna protivnetna zdravila je treba skupaj s kortikosteroidi uporabljati previdno.

Bolezni imunskega sistema

Lahko se pojavijo alergijske reakcije. Ker so se pri bolnikih, ki so prejeli kortikosteroide, pojavili redki primeri kožnih in anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij, je treba pred začetkom uporabe upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe, še posebej pri bolnikih z anamnezo alergije na katerokoli zdravilo.

Bolezni endokrinega sistema

Farmakološki odmerki kortikosteroidov, ki jih bolniki jemljejo dlje časa, lahko zavrejo os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (sekundarna insuficienca skorje nadledvične žleze). Stopnja izraženosti in trajanje nastale insuficienca skorje nadledvične žleze se od bolnika do bolnika razlikuje in je odvisna od odmerka, pogostnosti uporabe, časa dajanja zdravila in trajanja zdravljenja z glukokortikoidi. Ta učinek je mogoče zmanjšati z uporabo zdravila vsak drugi dan.

Poleg tega lahko v primeru nenadne prekinitve zdravljenja z glukokortikoidi pride do pojava akutne insuficienca nadledvične žleze, ki se lahko konča s smrtnim izidom.

Z zdravili povzročeno sekundarno insuficienca skorje nadledvične žleze je torej mogoče zmanjšati s postopnim zmanjševanjem odmerka. Ta vrsta relativne insuficienca je lahko prisotna več mesecev po prenehanju zdravljenja, zato je pri vsaki stresni situaciji, do katere v tem obdobju pride, zdravljenje s hormoni treba ponovno uvesti. Ker je lahko izločanje mineralokortikoidov zmanjšano, je treba obenem dajati sol in/ali mineralokortikoid.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kortikosteroidi in so podvrženi neobičajnemu stresu, je indicirano povečanje odmerka hitro delujočih kortikosteroidov pred, med in po nastopu stresne situacije.

Po nenadnem prenehanju jemanja glukokortikoidov lahko pride tudi do pojava steroidnega "odtegnitvenega sindroma," ki navidezno ni povezan z insuficienca skorje nadledvične žleze. Ta sindrom obsega simptome, kot so: anoreksija, navzea, bruhanje, letargija, glavobol, povišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, deskvamacija, mialgija, zmanjšanje telesne mase in/ali hipotenzija. Domnevajo, da do teh učinkov pride predvsem zaradi nenadne spremembe v koncentraciji glukokortikoidov, ne pa zaradi nizkih ravni kortikosteroidov (glejte poglavje 4.8).

Ker glukokortikoidi lahko privedejo do pojava Cushingovega sindroma ali pa ga poslabšajo, se je treba uporabiti glukokortikoidov pri bolnikih s Cushingovo boleznijo izogibati.

Pri bolnikih s hipotiroidizmom je učinek kortikosteroidov okrepljen.

Presnovne in prehranske motnje

Kortikosteroidi, vključno z metilprednizolonom, lahko zvečajo koncentracijo glukoze v krvi, poslabšajo obstoječo sladkorno bolezen, pri osebah, ki se dolgo časa zdravijo s kortikosteroidi, pa povzročijo nagnjenje k pojavu sladkorne bolezni.

Psihiatrične motnje

Pri uporabi kortikosteroidov lahko pride do pojava psihiatričnih motenj, ki segajo od evforije, nespečnosti, sprememb razpoloženja, sprememb osebnosti in hude depresije, do odkritih psihotičnih manifestacij. Poleg tega lahko ob uporabi kortikosteroidov pride do okrepitve čustvene nestabilnosti ali psihotičnih nagnjenj.

Pri uporabi sistemskih steroidov lahko pride do pojava potencialno hudih psihiatričnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Simptomi se praviloma pojavijo v nekaj dneh ali tednih po začetku zdravljenja. Večina učinkov preide bodisi po zmanjšanju odmerka, bodisi po prenehanju jemanja zdravila, čeprav je lahko potrebno tudi specifično zdravljenje. Poročali so o psiholoških učinkih po prenehanju jemanja kortikosteroidov; pogostnost ni znana. Bolnike/osebe, ki za bolnike skrbijo, je treba spodbuditi, da poiščejo zdravniško pomoč, če pri bolniku pride do pojava psiholoških simptomov, še zlasti v primeru suma prisotnosti depresije ali samomorilnih misli. Bolniki/osebe, ki za

bolnike skrbijo, morajo biti pozorni glede morebitnega pojava psihiatričnih motenj, ki se lahko pojavijo tako v obdobju zmanjševanja odmerkov/prenehanja uporabe sistemskih steroidov, ali neposredno po njem.

Bolezni živčevja

Kortikosteroide je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epileptičnimi motnjami.

Kortikosteroide je treba uporabljati previdno pri bolnikih z miastenijo gravis (glejte odstavek 'Bolezni mišično-skeletnega sistema' spodaj in poglavje 4.8).

Očesne bolezni

Kortikosteroide je treba uporabljati previdno pri bolnikih s herpes simpleksom očesa, ker obstaja nevarnost predrtja roženice.

Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči posteriorne subkapsularne katarakte in nuklearne katarakte (še zlasti pri otrocih), eksoftalmus ali zvečan tlak v očesu, kar lahko povzroči glavkom z možno poškodbo vidnih živcev. Prav tako je pri bolnikih, ki prejemajo glukokortikoide, pogostejše pojavljanje sekundarnih okužb očesa z glivicami in virusi.

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna hiororetinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Srčne bolezni

V primeru uporabe velikih odmerkov in dolgotrajnega zdravljenja lahko neželeni učinki glukokortikoidov na srčnožilni sistem, kot sta dislipidemija in hipertenzija, pri bolnikih z obstoječimi srčnožilnimi dejavniki tveganja povzročijo nagnjenje k pojavu dodatnih učinkov na srčnožilni sistem. Skladno s tem je treba pri takih bolnikih kortikosteroide uporabljati premišljeno, pozornost pa je treba nameniti zmanjšanju tveganja in dodatnemu spremljanju delovanja srca, če je to potrebno. Uporaba majhnih odmerkov in jemanje zdravila vsak drugi dan lahko zmanjšata pogostnost pojavljanja zapletov pri zdravljenju s kortikosteroidi.

Poročali so o srčnih aritmijah in/ali cirkulatornem kolapsu in/ali zastoju srca potem, ko je bolnik prejel hitro aplicirane velike i.v. odmerke natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata (več kot 0,5 g aplicirano v manj kot 10 minutah). Poročali so o bradikardiji med ali po dajanju velikih odmerkov natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata, kar je lahko nepovezano s hitrostjo in trajanjem infuzije.

V primerih kongestivnega srčnega popuščenja je treba sistemske kortikosteroide uporabljati previdno in le, če je res nujno potrebno.

Žilne bolezni

Pri bolnikih s hipertenzijo je treba steroide uporabljati previdno.

Pri uporabi kortikosteroidov so poročali o trombozi, vključno z vensko trombembolijo.

Kortikosteroide je zato treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo trombembolične motnje ali so morda nagnjeni k njim.

Bolezni prebavil

Glede tega ali so kortikosteroidi sami po sebi odgovorni za želodčne razjede, opažene med zdravljenjem, ni splošnega soglasja; vendar pa zdravljenje z glukokortikoidi lahko prikrije simptome želodčne razjede, tako da lahko do perforacije ali krvavitve pride brez znatnejše bolečine.

Kortikosteroide je treba uporabljati previdno pri nespecifičnem ulceroznem kolitisu, če grozi perforacija, absces ali druge piogene okužbe, pri divertikulitisu, novonastalih anastomozah črevesja ali aktivnem ali latentnem peptičnem ulkusu.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Veliki odmerki kortikosteroidov lahko povzročijo akutni pankreatitis.

Zaradi ciklične pulzirajoče intravenske uporabe metilprednizolona (običajno pri začetnem odmerku ≥ 1 g/dan) lahko pride do z zdravilom povzročene poškodbe jeter, vključno z akutnim hepatitisom ali zvečanjem vrednosti jetrnih encimov. Poročali so o redkih primerih hepatotoksičnosti. Čas do nastopa je lahko več tednov ali dlje. Pri večini poročenih primerov so neželeni dogodki izzveneli po prekinitvi zdravljenja. Bolnike je zato treba ustrezno spremljati

Bolezni mišično-skeletnega sistema

Pri uporabi velikih odmerkov kortikosteroidov so poročali o akutni miopatiji, najpogosteje pri bolnikih z motnjami živčno-mišičnega prenosa (na primer miastenija gravis) ali pri bolnikih, ki so sočasno prejeli antiholinergike, kot so živčno-mišični blokatorji (na primer pankuronij). Akutna miopatija je generalizirana, lahko prizadene očesne mišice in mišice dihal in lahko povzroči tetraparezo. Lahko se zviša nivo kreatin kinaze v krvi. Po prenehanju uporabe kortikosteroidov lahko traja več tednov ali let, preden pride do kliničnega izboljšanja ali okrevanja.

Osteoporoza je pogost, vendar redko ugotovljen neželeni učinek, povezan z dolgotrajno uporabo velikih odmerkov glukokortikoidov.

Bolezni sečil

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je treba kortikosteroide uporabljati previdno.

Preiskave

Povprečni in veliki odmerki hidrokortizona ali kortizona lahko povzročijo zvišanje krvnega tlaka, zadrževanje soli in vode ter povečano izločanje kalija. Verjetnost za te učinke je manjša pri uporabi sintetičnih derivatov, razen kadar se uporabijo v velikih odmerkih. Morda bo potrebna omejitev vnosa soli s hrano in uporaba kalijevih dodatkov. Vsi kortikosteroidi povečajo izločanje kalcija.

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

Skladno z rezultati multicentrične študije se natrijeve soli metilprednizolonsukcinata ne sme rutinsko uporabljati za zdravljenje poškodb glave. Rezultati študije so pri bolnikih, ki so prejeli natrijevo sol metilprednizolonsukcinata v primerjavi s placebom, pokazali povečano stopnjo umrljivosti po 2 tednih oziroma 6 mesecih po poškodbi. Vzročna povezava z zdravljenjem z natrijevo soljo metilprednizolonsukcinata ni bila potrjena.

Drugi neželeni učinki

Previdnost je priporočljiva pri dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi pri starejših zaradi možnega povečanja tveganja za pojav osteoporoze, kot tudi povečanega tveganja za zadrževanje tekočine, ki lahko privede do hipertenzije.

Ker so zapleti pri zdravljenju z glukokortikoidi odvisni od velikosti odmerka in trajanja zdravljenja, je treba v vsakem posameznem primeru oceniti razmerje med tveganjem in koristjo, tako glede odmerka in trajanja zdravljenja, kot glede tega ali naj se zdravljenje izvaja vsakodnevno ali s presledki.

Za obvladovanje bolezenskega stanja je treba pri zdravljenju uporabljati najmanjši možni odmerek kortikosteroida, kadar pa je možno odmerke zmanjšati, pa mora to zmanjšanje biti postopno.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem

primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje s kortikoidi je treba upoštevati pri tolmačenju cele vrste bioloških testov in parametrov (npr. kožnih testov, ravni ščitničnih hormonov).

Po sistemski uporabi kortikosteroidov so poročali o feokromocitomski krizi, ki je lahko smrtna. Kortikosteroidi se smejo pri bolnikih s sumom na feokromocitom ali potrjenim feokromocitomom uporabljati samo po ustrezni oceni razmerja med tveganji in koristmi.

Na podlagi izkušenj v obdobju trženja so pri bolnikih z malignimi boleznimi, vključno s hematološkimi malignimi boleznimi in čvrstimi tumorji, po uporabi sistemskih kortikosteroidov, samih ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, poročali o sindromu tumorske lize (TLS – Tumor Lysis Syndrome). Bolnike z velikim tveganjem za TLS, kot so bolniki s tumorji z veliko hitrostjo proliferacije, velikim tumorskim bremenom in veliko občutljivostjo za citotoksične učinkovine, je treba skrbno spremljati in sprejeti ustrezne previdnostne ukrepe.

Pediatrična populacija

500 mg in 1000 mg jakosti tega zdravila vsebujeta benzilalkohol. Poročali so, da je benzilalkohol pri prezgodaj rojenih otrocih povezan s smrtno nevarnim sindromom 'lovljenja sape'.

Pri dojenčkih in otrocih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba skrbno spremljati rast in razvoj. Pri otrocih, ki glukokortikoide dolgo časa prejemajo vsakodnevno, v deljenih odmerkih, je rast lahko upočasnjena, uporaba takega načina zdravljenja pa mora biti omejena na najbolj nujne indikacije. Z dajanjem glukokortikoidov vsak drugi dan se je običajno mogoče izogniti temu neželenemu učinku oziroma ga zmanjšati.

Pri dojenčkih in otrocih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi, je tveganje za povečanje intrakranialnega tlaka še posebej veliko.

Veliki odmerki kortikosteroidov lahko pri otrocih povzročijo pankreatitis.

Pomožne snovi

Natrij

Zdravilo Solu-Medrol 40 mg in 125 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebujeta manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Solu-Medrol 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 58,3 mg natrija na vialo, kar je enako 2,92 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Zdravilo Solu-Medrol 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebuje 116,8 mg natrija na vialo, kar je enako 5,84 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Benzilalkohol

500 mg in 1000 mg jakosti tega zdravila vsebujeta benzilalkohol (glejte poglavje 2). Konzervans benzilalkohol lahko povzroči preobčutljivostne reakcije. Intravensko dajanje benzilalkohola je bilo povezano z resnimi neželenimi učinki in smrtjo pri pediatričnih bolnikih, vključno z novorojenčki ("sindrom lovljenja sape"). Čeprav normalni terapevtski odmerki tega zdravila običajno zagotovijo količine benzilalkohola, ki so bistveno manjše od količin, o katerih so poročali v povezavi s "sindromom lovljenja sape", najmanjša količina benzilalkohola, pri kateri se lahko pojavi toksičnost, ni znana. Oblike, ki vsebujejo benzilalkohol, lahko uporabljamo pri novorojenčkih samo, če je nujno

potrebno in ni na voljo drugih alternativ. Pri nedonošenčkih in novorojenčkih z nizko porodno težo lahko obstaja večja verjetnost za pojav toksičnosti. Pri otrocih, mlajših od 3 let, formulacij zdravila, ki vsebujejo benzilalkohol, ne smemo uporabljati več kot 1 teden, razen če je nujno potrebno. Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) moramo upoštevati celokupno količino benzilalkohola iz vseh virov in velike volumne uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic ter pri nosečnicah ali doječih materah. Na voljo so formulacije zdravila Solu-Medrol, ki ne vsebujejo benzilalkohola.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metilprednizolon je substrat encima citokrom P450 (CYP) in se presnavlja predvsem z encimom CYP3A4. CYP3A4 je prevladujoč encim zelo obsežne poddružine CYP v jetrih pri odraslih ljudeh. Katalizira 6 β -hidroksilacijo steroidov, bistveno stopnjo presnavljanja v Fazi I tako pri endogenih kot tudi pri sintetičnih kortikosteroidih. Številne druge spojine so tudi substrati CYP3A4, pri čemer so za nekatere izmed njih (kot tudi za druga zdravila) pokazali, da spreminjajo presnavljanje glukokortikoidov z induciranjem (uravnavanjem v smeri povečevanja) ali inhibicijo encima CYP3A4.

ZAVIRALCI CYP3A4 – Zdravila, ki zavirajo aktivnost CYP3A4, običajno zmanjšujejo jetrni očistek in s tem povečujejo koncentracijo zdravil, ki so substrati CYP3A4 in katerih primer je metilprednizolon, v plazmi. V prisotnosti zaviralca CYP3A4 je morda treba odmerek metilprednizolona prilagoditi, da se izognemo škodljivim učinkom steroidov.

INDUKTORJI CYP3A4 – Zdravila, ki inducirajo aktivnost CYP3A4, običajno povečujejo jetrni očistek in s tem zmanjšajo plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati za CYP3A4. Pri sočasni uporabi je za dosego želenega rezultata morda treba povečati odmerek metilprednizolona.

SUBSTRATI CYP3A4 – V prisotnosti drugega substrata CYP3A4 je jetrni očistek metilprednizolona lahko zavrt ali induciran, pri čemer so potrebne ustrezne prilagoditve odmerkov. Možno je, da se neželeni učinki, povezani s samostojno uporabo enega ali drugega zdravila, lahko z večjo pogostostjo pojavljajo pri sočasnem dajanju zdravil.

UČINKI, PRI KATERIH CYP3A4 NE SODELUJE – Druga medsebojna delovanja in učinki, do katerih prihaja pri uporabi metilprednizolona, so opisani v Preglednici 2 spodaj.

V preglednici 2 je naveden seznam in opis najpogostejših in/ali klinično pomembnih medsebojnih delovanj zdravil ali učinkov pri uporabi metilprednizolona.

Preglednica 2. Pomembna medsebojna delovanja/učinki zdravila ali substance z metilprednizonom

Skupina ali vrsta zdravila - ZDRAVILO ali SUBSTANCA	Medsebojno delovanje/učinek
protibakterijsko zdravilo - IZONIAZID	ZAVIRALEC CYP3A4. Poleg tega lahko pride do vpliva metilprednizolona na hitrost acetilacije in očistek izoniazida.
antibiotik, tuberkulostatik - RIFAMPICIN	INDUKTOR CYP3A4
antikoagulansi (peroralni)	Vpliv metilprednizolona na peroralne antikoagulanse je spremenljiv. Poročali so o okrepljenih, kot tudi o zmanjšanih učinkih antikoagulansov, kadar se dajejo sočasno s kortikosteroidi. Zato je treba za vzdrževanje želenih antikoagulacijskih učinkov spremljati koagulacijske indekse.
antikonvulzivi - KARBAMAZEPIN	INDUKTOR CYP3A4 (in SUBSTRAT)

Skupina ali vrsta zdravila - ZDRAVILO ali SUBSTANCA	Medsebojno delovanje/učinek
antikonvulzivi - FENOBARBITAL - FENITOIN	INDUKTORJI CYP3A4
antiholinergiki - ŽIVČNOMIŠIČNI BLOKATORJI	Kortikosteroidi lahko vplivajo na delovanje antiholinergikov. 1) Pri sočasni uporabi velikih odmerkov kortikosteroidov in antiholinergikov, kot so na primer živčnomišični blokatorji, so poročali o akutni miopatiji (glejte poglavje 4.4, Bolezni mišično-skeletnega sistema). 2) Pri bolnikih, ki jemljejo kortikosteroide, so poročali o antagonizmu na delovanje pankuronija in vekuronija, ki zavirata prenos z živcev na mišice. Tako medsebojno delovanje je mogoče pričakovati pri vseh kompetitivnih živčnomišičnih blokatorjih.
zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni	Ker kortikosteroidi lahko povečajo koncentracijo glukoze v krvi, je morda treba prilagoditi odmerke zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni.
antiemetiki - APREPITANT - FOSAPREPITANT	ZAVIRALCI CYP3A4 (in SUBSTRATI)
protiglivična zdravila - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	ZAVIRALCI CYP3A4 (in SUBSTRATI)
protivirusna zdravila - ZAVIRALCI HIV- PROTEAZE	ZAVIRALCI CYP3A4 (in SUBSTRATI) Zaviralci proteaze, kot sta indinavir in ritonavir, lahko povečajo koncentracije kortikosteroidov v plazmi.
farmakokinetični ojačevalci - KOBICISTAT	ZAVIRALEC CYP3A4
zaviralec aromataze - AMINOGLUTETIMID	Z aminoglutetimidom povzročeno zavrtje delovanja nadledvične žleze lahko preprečuje endokrine spremembe, povzročene z dolgotrajnim zdravljenjem z glukokortikoidi.
zaviralec kalcijevih kanalčkov - DILTIAZEM	ZAVIRALEC CYP3A4 (in SUBSTRAT)
kontraceptivi (peroralni) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRON	ZAVIRALCI CYP3A4 (in SUBSTRATI)
- SOK GRENIVKE	ZAVIRALEC CYP3A4
imunosupresiv - CIKLOSPORIN	ZAVIRALEC CYP3A4 (in SUBSTRAT) 1) Pri sočasni uporabi ciklosporina in metilprednizolona pride do vzajemnega zaviranja presnavljanja, kar lahko poveča koncentracije enega od zdravil ali obeh zdravil v plazmi. Zato je pri sočasnem jemanju mogoče, da je pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, povezanih s samostojno uporabo enega ali drugega zdravila, povečana. 2) Pri sočasni uporabi metilprednizolona in ciklosporina so poročali o konvulzijah.
imunosupresivi - CIKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	SUBSTRATI CYP3A4

Skupina ali vrsta zdravila - ZDRAVILO ali SUBSTANCA	Medsebojno delovanje/učinek
makrolidna protibakterijska zdravila - KLARITROMICIN - ERITROMICIN	ZAVIRALCI CYP3A4 (in SUBSTRATI)
makrolidno protibakterijsko zdravilo - TROLEANDOMICIN	ZAVIRALEC CYP3A4
nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) - veliki odmerki acetilsalicilne kisline	1) Kadar se kortikosteroidi dajejo skupaj z NSAID, lahko pride do povečane pogostosti pojavljanja krvavitev v prebavilih in razjed. 2) Metilprednizolon lahko poveča očistek acetilsalicilne kisline, uporabljene v velikih odmerkih. To zmanjšanje ravni salicilatov v serumu lahko privede do povečanega tveganja za škodljive učinke salicilatov po odtegnitvi metilprednizolona.
zdravila, ki zmanjšujejo koncentracijo kalija v telesu	Kadar se kortikosteroidi dajejo sočasno s zdravili, ki zmanjšujejo koncentracijo kalija (na primer diuretiki, amfotericin B), je treba bolnike skrbno spremljati glede pojava hipokaliemije. Pri sočasni uporabi kortikosteroidov skupaj z amfotericinom B, ksanteni ali agonisti β_2 , je prav tako prisotno povečano tveganje za hipokaliemijo.

Inkompatibilnosti

V izogib težavam s kompatibilnostjo in stabilnostjo je priporočljivo, da se natrijeva sol metilprednizolonsukcinata daje ločeno od drugih snovi, ki se dajejo intravensko. Med zdravila, ki so v raztopini fizikalno nezdržljiva z natrijevo soljo metilprednizolonsukcinata, med drugim sodijo natrijeva sol alopurinola, doksapramijev klorid, tigeciklin, diltiazemijev klorid, kalcijev glukonat, vekuronijev bromid, rokuronijev bromid, cisatrakurijev besilat, glikopirolat in propofol (za več informacij glejte poglavje 6.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nekatere študije na živalih so pokazale, da lahko kortikosteroidi, če jih breja samica prejema v zmernih odmerkih, povzročijo malformacije ploda. Vendar pa izgleda, da dajanje kortikosteroidov nosečnicam ne povzroča prirojenih anomalij. Ne glede na to pa študije pri ljudeh ne morejo izključiti možnosti za škodo, zato se natrijeva sol metilprednizolonsukcinata uporablja med nosečnostjo le, če je to nujno potrebno.

Nekateri kortikosteroidi brez težav prehajajo placento. V retrospektivni študiji so pri materah, ki so prejemale kortikosteroide, opazili povečano incidenco dojenčkov z nizko porodno maso. Čeprav izgleda, da je neonatalna insuficienca skorje nadledvične žleze pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni kortikosteroidom, redka, je treba dojenčke, ki so bili izpostavljeni znatnim odmerkom kortikosteroidov, skrbno opazovati in oceniti glede znakov insuficience skorje nadledvične žleze.

Učinki na popadke in porod niso znani.

Pri dojenčkih, ki so se rodili materam, katere so med nosečnostjo dlje časa prejemale kortikosteroide, so opazili katarakte.

Zdravili Solu-Medrol 500 mg in 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebujeta benzilalkohol kot konzervans. Benzilalkohol lahko prehaja skozi placento (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Kortikosteroidi se izločajo v materinem mleku.

Kortikosteroidi, porazdeljeni v mleko pri ljudeh, lahko zavirajo rast in ovirajo endogeno nastajanje glukokortikoidov pri dojenih otrocih. Ker pri ljudeh zadostne študije glede vpliva glukokortikoidov na razmnoževanje niso bile opravljene, se ta zdravila sme doječim materam dajati le če ocenimo, da so koristi zdravljenja večje od morebitnih tveganj za otroka.

Pri uporabi tega zdravila med nosečnostjo, pri doječih materah ali pri ženskah v rodni dobi je treba oceniti koristi uporabe zdravila v primerjavi z morebitnimi tveganji za mater in zarodek oziroma plod.

Zdravili Solu-Medrol 500 mg in 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje vsebujeta benzilalkohol kot konzervans (glejte poglavje 4.4).

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Učinka kortikosteroidov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso sistematično ovrednotili. Po zdravljenju s kortikosteroidi je možen pojav neželenih učinkov, kot so omotica, vrtoglavica, motnje vida in utrujenost. Če se pojavijo, bolnik ne sme voziti in upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Lahko se pojavijo sistemski neželeni učinki. Čeprav se pri kratkotrajnem zdravljenju pojavljajo le redko, jih je treba vedno natančno zasledovati. Tudi kasneje je potreben nadzor, ne glede na obliko zdravila.

Za podatke glede steroidnega odtegnitvenega sindroma glejte poglavje 4.4.

Neželeni učinki so v nadaljevanju predstavljeni po skupinah organskih sistemov in pogostosti pojavljanja. Opredelitev pogostnosti je: pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistemi po MedDRA	Pogostnost neželenih učinkov	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	<i>pogosti</i>	okužba
	<i>neznana</i>	oportunistična okužba
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<i>neznana</i>	preobčutljivost na zdravilo (vključno z anafilaktoidno ali anafilaktično reakcijo, s cirkulatornim kolapsom ali brez njega, zastojem srca in bronhospazmom)
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>neznana</i>	levkocitoza
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	<i>pogosti</i>	Cushingoidni sindrom
	<i>neznana</i>	zavrtje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, steroidni odtegnitveni sindrom (za znake sindroma glejte poglavje 4.8)
	<i>pogosti</i>	zadrževanje natrija, zastajanje tekočine

Organski sistemi po MedDRA	Pogostnost neželenih učinkov	Neželeni učinki
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	<i>neznana</i>	zmanjšana toleranca za glukozo, hipokaliemična alkalozna, dislipidemija, povečana potreba po inzulinu (ali peroralnih hipoglikemičnih sredstvih pri sladkornih bolnikih), negativna bilanca dušika (zaradi presnavljanja beljakovin), povečana koncentracija sečnine v krvi, povečan apetit (ki lahko povzroči povečanje telesne mase), epiduralna lipomatoza
<i>Psihiatrične motnje</i>	<i>pogosti</i>	afektivna motnja (vključno z depresijo, evforijo), pri otrocih so najpogosteje opazili: spremembe razpoloženja, nenormalno obnašanje, nespečnost in razdražljivost
	<i>neznana</i>	afektivna motnja (vključno s čustveno nestabilnostjo, psihološko odvisnostjo, samomorilnimi mislimi), psihotična motnja (vključno z manijo, blodnjami, halucinacijami, shizofrenijo ali poslabšanjem le-te), zmedenost, duševne motnje, anksioznost, sprememba osebnosti, spremembe razpoloženja, nenormalno obnašanje, nespečnost, razdražljivost
<i>Bolezni živčevja</i>	<i>neznana</i>	povečan intrakranialni tlak (z edemom papile vidnega živca [benigna intrakranialna hipertenzija]), konvulzije, amnezija, kognitivne motnje, omotica, glavobol
<i>Očesne bolezni</i>	<i>pogosti</i>	katarakta
	<i>neznana</i>	horioretinopatija, eksoftalamus, glavkom, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	<i>neznana</i>	vertoglavica
<i>Srčne bolezni</i>	<i>neznana</i>	kongestivno popuščanje srca (pri dovezetnih bolnikih), aritmija
<i>Žilne bolezni</i>	<i>pogosti</i>	hipertenzija
	<i>neznana</i>	trombotični dogodki, hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	<i>neznana</i>	kolcanje
<i>Bolezni prebavil</i>	<i>pogosti</i>	peptična razjeda (z možno posledično perforacijo in krvavitvijo)
	<i>neznana</i>	krvavitve iz želodca, perforacija črevesja, pankreatitis, peritonitis, razjeda požiralnika, vnetje požiralnika, bolečina v trebuhu, napet trebuh, driska, dispepsija, navzea
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	<i>neznana</i>	hepatitis, zvečane vrednosti jetrnih encimov

Organski sistemi po MedDRA	Pogostnost neželenih učinkov	Neželeni učinki
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosti</i>	periferni edem, ekhimoza, atrofija kože, akne
	<i>neznana</i>	angioedem, petehije, kožne strije, hipopigmentacija kože, hirsutizem, izpuščaj, eritem, pruritus, urtikarija, čezmerno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>pogosti</i>	zaostajanje v rasti (pri otrocih), osteoporoza, mišična šibkost
	<i>neznana</i>	osteonekroza, patološki zlom, atrofija mišic, miopatija, nevropatična artropatija, artralģija, mialģija
Motnje reprodukcije in dojk	<i>neznana</i>	neredna menstruacija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>pogosti</i>	slabše celjenje
	<i>neznana</i>	reakcija na mestu injiciranja, utrujenost, splošno slabo počutje
Preiskave	<i>pogosti</i>	zmanjšana koncentracija kalija v krvi
	<i>neznana</i>	povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze, povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi, povečan tlak v očesu, zmanjšana toleranca za ogljikove hidrate, zvečana koncentracija kalcija v urinu, zavrtje odziva pri kožnih testih
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	<i>neznana</i>	pretrganje kite (še posebej Ahilove), kompresijski zlom vretenc

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: <http://www.jazmp.si>.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnega sindroma akutnega prevelikega odmerjanja kortikosteroidov ni. Redko so poročali o akutni toksičnosti in/ali smrti po prevelikem odmerjanju. V primeru prevelikega odmerjanja specifičnega antidota ni na voljo; zdravljenje je podporno in simptomatsko. Metilprednizolon se odstrani z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, glukokortikoidi; oznaka ATC: H02AB04

Izdelek je primeren za i.m. in i.v. injiciranje in je oblika metilprednizolona, sintetičnega glukokortikosteroida. Ta močno koncentrirana vodna raztopina je posebej primerna za zdravljenje patoloških stanj, pri katerih je potreben učinkovit in hiter hormonski učinek. Metilprednizolon deluje močno protivnetno, imunosupresivno in protialergijsko.

Metilprednizolon ima močnejše protivnetno delovanje kot prednizolon in v manjši meri povzroča zadrževanje natrija in vode.

Glukokortikoidi prehajajo skozi celično membrano in se vežejo na specifične citoplazemske receptorje. Nastali kompleksi nato vstopijo v celično jedro, se vežejo na DNA (kromatin) in stimulirajo transkripcijo mRNA, posledično pa sintezo beljakovin različnih encimov, za katere velja, da so v največji meri odgovorni za številne učinke glukokortikosteroidov po sistemski uporabi. Poleg tega, da glukokortikoidi pomembno vplivajo na vnetne in imunske procese, delujejo tudi na presnovo ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob. Delujejo tudi na srčnožilni sistem, skeletne mišice in osrednji živčni sistem.

Delovanje na vnetne in imunske procese:

Največ terapevtskih uporab je pripisati protivnetnemu, imunosupresivnemu in protialergijskemu delovanju glukokortikoidov. Učinek teh lastnosti je naslednji:

- zmanjšanje imunoaktivnih celic v bližini vnetnega žarišča,
- zmanjšana vazodilatacija,
- stabilizacija lizosomalnih membran,
- inhibicija fagocitoze,
- zmanjšana tvorba prostaglandinov in njim sorodnih snovi.

Odmerek 4 mg metilprednizolona ima enak glukokortikosteroidni (protivnetni) učinek kot 20 mg hidrokortizona. Metilprednizolon le v najmanjši možni meri učinkuje kot mineralokortikoid (200 mg metilprednizolona je enakovrednih 1 mg dezoksikortikosterona).

Delovanje na presnovo ogljikovih hidratov in beljakovin:

Glukokortikoidi na beljakovine delujejo katabolno. Sproščene aminokisliline se s pomočjo glukoneogeneze pretvorijo v glukozo in glikogen v jetrih. Absorpcija glukoze v perifernih tkivih se zmanjša, kar lahko povzroči hiperglikemijo in glukozurijo, posebno pri bolnikih, ki so nagnjeni k diabetesu.

Delovanje na presnovo maščob:

Glukokortikoidi delujejo lipolitično, v največji meri v predelu okončin.

Delujejo tudi lipogenetsko, kar je najbolj vidno na prsih, vratu in glavi. Vse to vodi do prerazporeditve maščobnih oblog.

Farmakološka učinkovitost kortikosteroidov je največja, ko se koncentracije v krvi že znižujejo, zato sklepamo, da je večino učinkov teh zdravil moč pripisati njihovemu vplivu na aktivnost encimov, ne pa njihovemu neposrednemu delovanju.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika metilprednizolona je linearna in ni odvisna od poti uporabe.

Absorpcija

Pri intravenskem infundiranju 30 mg/kg telesne mase v 20 minutah ali 1 g v 30-60 minutah je najvišja koncentracija metilprednizolona v plazmi (skoraj 20 µg/ml) dosežena po približno 15 minutah. Po enkratnem intravenskem infundiranju 40 mg so najvišje koncentracije metilprednizolona v plazmi, izmerjene po približno 25 minutah in znašajo 42-47 µg/100 ml. Po intramuskularnem injiciranju 40 mg je najvišja koncentracija metilprednizolona v plazmi, 34 µg/100 ml, dosežena po približno 120 minutah. Najvišje plazemske koncentracije metilprednizolona so po intramuskularnem dajanju nižje kot po intravenskem, vendar pa se kasneje znižajo, tako da je pri obeh načinih uporabe količina danega metilprednizolona enaka. Klinični pomen teh majhnih razlik je ob upoštevanju mehanizma delovanja glukokortikoidov verjetno minimalen.

Porazdelitev

Metilprednizolon se obširno porazdeli v tkiva, prehaja krvno-možgansko pregrado in se izloča v mleko pri ljudeh. Delež vezave metilprednizolona na beljakovine v plazmi pri ljudeh znaša približno 77 %.

In vivo holinesteraze natrijevo sol metilprednizolonhidrosukcinata hitro hidrolizirajo v prosti metilprednizolon.

Klinični odziv je mogoče opaziti 4 do 6 ur po uporabi. Pri zdravljenju astme se prvi ugodni rezultati dosežejo že po 1 ali 2 urah. Razpolovni čas natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata v plazmi je 2,3 do 4 ure in videti je, da ni povezan z načinom uporabe.

Metilprednizolon je glukokortikoid s srednje dolgim delovanjem. Njegova biološka razpolovna doba je 12 do 36 ur. Očitna razlika med plazemsko in farmakološko razpolovno dobo je rezultat znotrajcelične aktivnosti glukokortikoidov. Farmakološki učinek se nadaljuje tudi potem, ko v plazmi nivojev ni več mogoče izmeriti.

Trajanje protivnetnega učinka glukokortikoidov je približno enako trajanju zavrtja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza.

Biotransformacija

Pri ljudeh se metilprednizolon v jetrih presnavlja v neaktivne presnovke; najpomembnejša sta 20 α -hidroksimetilprednizolon in 20 β -hidroksimetilprednizolon.

Presnavljanje v jetrih poteka pretežno preko CYP3A4 (za seznam medsebojnih delovanj, ki izhajajo iz presnavljanja preko CYP3A4, glejte poglavje 4.5).

Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 1,4 ml/kg, celokupni očistek pa znaša približno 5 do 6 ml/min/kg.

Metilprednizolon je lahko, tako kot številni substrati CYP3A4, tudi substrat za prenašalno beljakovino p-glikoprotein pri ATP-vezavni kaseti (ABC – ATP Binding Cassette), zato vpliva na porazdeljevanje v tkiva in na medsebojna delovanja z drugimi zdravili.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja za celokupen metilprednizolon znaša od 1,8 do 5,2 ur. Oba glavna metabolita se izločata v glavnem z urinom v obliki glukuronidov, sulfatov in nekonjugiranih sestavin.

Po i.v. uporabi metilprednizolona, označenega s C¹⁴, se je 75 % skupne radioaktivnosti izločilo v urinu v 96 urah, 9 % v blatu po 5 dneh in 20 % v žolču.

Pri zmanjšanjem delovanju ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno. Metilprednizolon se lahko odstrani s hemodializo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri miših, podganah, kuncih in psih, v katerih so zdravilo dajali intravensko, intraperitonealno, subkutano, intramuskularno in peroralno, niso ugotovili nobenih nepričakovanih tveganj. Metilprednizolon je močan steroid, njegovo farmakološko delovanje pa je skladno z delovanjem glukokortikoidov, vključno z učinki na presnavljanje ogljikovih hidratov, ravnotežje elektrolitov in vode, oblikovanimi

sestavnimi deli krvi, limfno tkivo in presnavljanje beljakovin, kar ima za posledico zmanjšanje telesne mase ali odsotnost pridobivanja telesne mase, limfopenijo, atrofijo vranice, priželjca, bezgavk, skorje nadledvične žleze in testisov, kot tudi spremembe v jetrih zaradi kopičenja maščob, in povečanje celic pankreasnih otočkov. 30-dnevna študija reverzibilnosti, ki so jo opravili pri podganah, ki so prejemale metilprednizolon, je pokazala, da je v približno enem mesecu po prenehanju dajanja zdravila prišlo do ponovne vzpostavitve normalnega delovanja organov. Številni parametri so se vrnil v normalne okvire po 9 tednov trajajočem obdobju reverzibilnosti, ki je sledilo 52 tednom dajanja metilprednizolonijevega suleptanata podganam. Škodljivi vplivi, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, so takšni, kakršne bi bilo mogoče pričakovati po dolgotrajni izpostavljenosti eksogenim steroidom skorje nadledvične žleze.

Kancerogeni potencial:

Dolgoročne študije pri živalih za oceno kancerogenega potenciala niso bile opravljene, ker je zdravilo indicirano le za kratkotrajno zdravljenje, niso pa opazili nobenih znakov, ki bi nakazovali kancerogeno aktivnost. Ni dokazov, da so kortikosteroidi kancerogeni.

Mutageni potencial:

Ko so zdravilo preverjali s preskusom ugotavljanja poškodb na DNK/alkalni eluciji na V-79 celicah kitajskih hrčkov, niso našli dokazov za možnost genetskih in kromosomskih mutacij. Metilprednizolon ni povzročal poškodb kromosomov v odsotnosti jetrnega aktivacijskega sistema.

Škodljivi vplivi na razmnoževanje:

V študijah embriotoksičnih učinkov metilprednizolona na živalih niso ugotovili nobenega teratogenega učinka pri miših ali podganah, pri dnevni intraperitonealni odmerkih, ki so znašali 125 mg/kg/dan pri miših in 100 mg/kg/dan pri podganah. Pri podganah je metilprednizolon deloval teratogeno, če so ga dajali subkutano v odmerku 20 mg/kg/dan. Metilprednizolonijev aceponat je deloval teratogeno, če so ga subkutano dajali podganam v odmerku 1,0 mg/kg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Solu-Medrol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Prašek: - natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
- natrijev hidrogenfosfat (E339)
- saharoza
- natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

Vehikel: - voda za injicije

Solu-Medrol 125 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Prašek: - natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
- natrijev hidrogenfosfat (E339)
- natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

Vehikel: - voda za injicije

Solu-Medrol 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Prašek: - natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
- natrijev hidrogenfosfat (E339)
- natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

Vehikel: - benzilalkohol (E1519)
- voda za injicije

Solu-Medrol 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Prašek: - natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
- natrijev hidrogenfosfat (E339)
- natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
Vehikel: - benzilalkohol (E1519)
- voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilnost in stabilnost raztopin natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata z drugimi zdravili v intravenskih mešanicah je odvisna od pH raztopine, koncentracije, časa, temperature in topnosti metilprednizolona v mešanici. V izogib težavam s skladnostjo in stabilnostjo izdelka priporočamo, da raztopino natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata dajemo ločeno od drugih zdravil in sicer kot i.v. injekcijo, skozi i.v. komoro ali kot i.v. 'piggy-back' raztopino (glejte poglavje 4.5).

6.3 Rok uporabnosti

Pred odprtjem:

40 mg, 125 mg: 2 leti
500 mg in 1000 mg: 5 let

Po odprtju:

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/rekonstitucija/redčenje izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Pogoji shranjevanja po rekonstituciji z vehiklom:

Solu-Medrol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine je bila dokazana 48 ur pri temperaturi 2 – 8 °C. Pri temperaturi shranjevanja do 25 °C se mora uporabiti takoj.

Solu-Medrol 125 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine je bila dokazana 12 ur pri temperaturi do 25 °C.

Solu-Medrol 500 mg in 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine, rekonstituirane z bakteriostatično vodo za injekcije, je bila dokazana 12 ur pri temperaturi do 25 °C. Bakteriostatična voda za injekcije vsebuje benzilalkohol.

Pogoji shranjevanja po rekonstituciji z vehiklom in nadaljnjem redčenju z ostalimi raztopinami za infundiranje:

Solu-Medrol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane in nadaljnje redčene raztopine je bila dokazana 24 ur pri temperaturi 2 – 8 °C. Pri temperaturi 20 – 25 °C se mora uporabiti v roku 3 ur.

Solu-Medrol 125 mg, 500mg in 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane in nadaljnje redčene raztopine je bila dokazana do 3 ure pri temperaturi 20 °C - 25 °C, oziroma do 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Solu-Medrol 125 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Solu-Medrol 40 mg, 500 mg in 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Solu-Medrol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Škatla z eno dvodelno vialo zdravila Solu-Medrol (Act-O-Vial) iz hidrolitičnega stekla razreda I in z zamaškom iz butilne gume, ki vsebuje 40 mg metilprednizolona v obliki praška in 1 ml vehikla za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Solu-Medrol 125 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Škatla z eno dvodelno vialo zdravila Solu-Medrol (Act-O-Vial) iz hidrolitičnega stekla razreda I in z zamaškom iz butilne gume, ki vsebuje 125 mg metilprednizolona v obliki praška in 2 ml vehikla za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Solu-Medrol 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Škatla z eno vialo zdravila Solu-Medrol iz hidrolitičnega stekla razreda I in z zamaškom iz butilne gume, ki vsebuje 500 mg metilprednizolona v obliki praška in eno vialo s 7,8 ml vehikla za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Solu-Medrol 1000 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje
Škatla z eno vialo zdravila Solu-Medrol iz hidrolitičnega stekla razreda I in z zamaškom iz butilne gume, ki vsebuje 1000 mg metilprednizolona v obliki praška in eno vialo s 15,6 ml vehikla za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

NAVODILA ZA UPORABO VIALE ACT-O-VIAL:

1. S pritiskom na plastični aktivator potisnemo vehikel v spodnji predel.
2. Rahlo pretresemo, da dobimo raztopino.
3. Odstranimo plastično sredino zamaška.
4. Odprti del gumijastega zamaška steriliziramo.
5. V sredino zamaška vstavimo iglo pod pravim kotom, vse dokler je konica še vidna. Zavrtimo konico viala in povlečemo zahtevani odmerek.

NAVODILA ZA UPORABO VIALE

Viali s sterilnim praškom v aseptičnih pogojih dodamo vehikel. Uporabljamo samo priloženi vehikel.

PRIPRAVA INFUZIJSKIH RAZTOPIN

Najprej raztopino rekonstituiramo v skladu z navodili. Zdravljenje se bo morda pričelo z dajanjem raztopine natrijeve soli metilprednizolonhidrogensukcinata intravensko v trajanju najmanj 5 minut (t.j. odmerki do vključno 250 mg) do najmanj 30 minut (t.j. odmerki, ki presegajo 250 mg). Naslednji odmerki so lahko posamični in aplicirani na podoben način. Po želji lahko pripravljeno raztopino apliciramo kot razredčeno raztopino, in sicer pripravljeno raztopino rekonstituiramo s 5 % glukozo, 0,9 % natrijevim kloridom ali mešanico 5 % glukoze in 0,45 % natrijevega klorida.

Za rok uporabnosti med uporabo in pogoje shranjevanja zdravila glejte poglavje 6.3.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo vizualno pregledati glede prisotnosti vidnih delcev in obarvanosti, kadar raztopina in vsebnik to dopuščata.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

40 mg: H/93/01441/004
125 mg: H/93/01441/001
500 mg: H/93/01441/002
1000 mg: H/93/01441/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 02.07.1993
Datum zadnjega podaljšanja: 04.12.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.09.2023