

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Depo-Medrol 40 mg/ml suspenzija za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Metilprednizolonacetat 40 mg/ml.

Jedna bočica (1 ml) sadržava 40 mg metilprednizolonacetata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Sterilna, bijela, vodena suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

A. ZA INTRAMUSKULARNU PRIMJENU

Za liječenje sustavnih poremećaja, injekcije se primjenjuju u mišić.

1. Endokrini poremećaji:

- primarna ili sekundarna adrenokortikalna insuficijencija
- akutna adrenokortikalna insuficijencija
- prirođena hiperplazija nadbubrežne žlijezde
- hiperkalcemija povezana uz karcinome
- nesuporativni tireoiditis

2. Reumatski poremećaji:

- reumatoidni artritis uključujući i juvenilni reumatoidni artritis
- ankilozantni spondilitis
- psorijatični artritis
- urični artritis
- post-traumatski osteoartritis

Depo-Medrol se u ovoj indikaciji koristi kratkotrajno kao pomoćna terapija u akutnoj fazi.

3. Poremećaji vezivnog tkiva:

- sistemski lupus eritematosus
- sistemski dermatomiozitis
- akutni reumatoidni karditis

Depo-Medrol se primjenjuje tijekom egzacerbacije bolesti ili kao terapija održavanja u pojedinim slučajevima.

4. Dermatološke bolesti:

- Stevens-Johnsonov sindrom (teški multiformni eritem)
- pemfigus
- ekfolijativni dermatitis
- teški seboroični i psoriatični dermatitis
- bulozni herpetiformni dermatitis

H A L M E D
27 - 06 - 2024
ODOBRENO

- fungoidne mikoze

5. Alergijska stanja:

- bronhijalna astma
- kontaktni dermatitis
- atopični dermatitis
- reakcije preosjetljivosti na lijekove
- urtikarijalne reakcije na transfuziju
- akutni neinfektivni edem larinksa

Depo Medrol se u ovim indikacijama koristi za kontrolu ili zaustavljanje alergijskih reakcija koje ne odgovaraju na konvencionalnu terapiju.

6. Oftalmološke bolesti:

Teški akutni i kronični alergijski i upalni procesi oka, kao što su:

- herpes zoster ophtalmicus
- iritis, iridociklitis
- korioretinitis
- difuzni posteriorni uveitis
- optički neuritis
- reakcije preosjetljivosti na lijekove
- alergijski konjunktivitis
- alergijske marginalne ulceracije kornee
- keratitis
- upale prednjeg segmenta oka

7. Gastrointestinalne bolesti:

- ulcerozni kolitis i regionalni enteritis

Depo-Medrol se u ovim indikacijama primjenjuje sistemski da bolesnik lakše prebrodi kritično razdoblje.

8. Respiratorne bolesti:

- fulminantna ili diseminirana plućna tuberkuloza kada se primjenjuje istodobno s odgovarajućom antituberkuloznom kemoterapijom
- simptomatska sarkoidoza
- berilioza
- Loefflerov sindrom
- aspiracijski pneumonitis

9. Hematološke bolesti:

- autoimuna hemolitička anemija
- sekundarna trombocitopenija u odraslih
- eritroblastopenija
- kongenitalna hipoplastična anemija

10. Neoplazme:

Kao palijativna terapija kod:

- leukemija i limfoma
- akutne leukemije djece

11. Edematozna stanja:

- za indukciju diureze ili remisiju proteinurije u nefrotskom sindromu (bez uremije) idiopatskog tipa ili povezanog s lupus eritematosusom

12. Ostalo:

- tuberkulozni meningitis sa subarahnoidalnim blokom ili prijetećim blokom kada se istodobno primjenjuje odgovarajuća anti-tuberkulozna kemoterapija
- trihinoza s neurološkom ili miokardijalnom zahvaćenošću

B. ZA INTRASINOVIJALNU PRIMJENU ILI PRIMJENU U MEKO TKIVO (uključujući periartikularnu i intraburzalnu primjenu)

Za liječenje poremećaja koji zahvaćaju samo određeni dio tijela injekcije se primjenjuju lokalno, na mjestu poremećaja.

- Reumatoidni artritis s upalom ograničenom na jedan ili dva zgloba
- Osteoartritis kad postoji upala samo jednog ili dva zgloba, post-traumatski osteoartritis
- Sinovitis u osteoartritisu, akutni nespecifični tenosinovitis (izuzimajući Ahilovu tetivu)
- Epikondilitis
- Akutni urični artritis
- Akutni i subakutni burzitis

C. ZA INTRALEZIJSKU PRIMJENU

Za intralezijsku primjenu kod sljedećih zdravstvenih stanja:

- Alopecia areata
- Keloidi i druge lokalizirane hipertrofične, infiltrirane, upalne lezije
- Lichen planus, psorijatični plakovi
- Neurodermitis
- Diskoidni lupus eritematosus
- Granuloma annulare

D. ZA REKTALNU PRIMJENU

Za rektalnu primjenu kao retencijska klizma ili neprekidni drip kod:

- Ulceroznog kolitisa

4.2. Doziranje i način primjene

Depo-Medrol se može primjenjivati na bilo koji od sljedećih načina: intramuskularno, intraartikularno, intralezijski, rektalno, intraburzalno, periartikularno ili u ovojnici tetive.

Ne smije se primjenjivati intratekalno, epiduralno ili intravenski (vidjeti dio 4.3 i 4.8).

Nuspojave je moguće svesti na najmanju moguću mjeru primjenom najniže djelotvorne doze tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja (vidjeti dio 4.4).

Bočice lijeka Depo-Medrol namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu.

Doza se može odrediti prema sljedećim smjernicama:

Odrasli: Uobičajena doza je 20 do 120 mg na dan ili na tjedan, uz prilagođavanje na temelju individualnih potreba bolesnika.

Starije osobe: Kad se lijek primjenjuje u skladu s uputama, nema podataka koji bi ukazivali na to da je u starijih osoba potrebno prilagođavanje doze. Međutim, u liječenju starijih bolesnika, osobito ako je ono dugotrajno, moraju se imati u vidu ozbiljnije posljedice čestih nuspojava kortikosteroida u starijoj životnoj dobi. Potrebno je pažljivo kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija: Doziranje ovisi prvenstveno o stanju, a u manjoj mjeri i o tjelesnoj težini te dobi bolesnika.

A. Primjena za sistemsko djelovanje (intramuskularna primjena)

U prosjeku se može očekivati da učinak jedne injekcije od 2 ml (80 mg) traje otprilike dva tjedna.

Tablica 1. Preporuke za doziranje pri intramuskularnoj primjeni

Indikacija	Raspon doziranja
Alergijske reakcije (peludna groznica, rinitis, reakcije na lijekove)	80 - 120 mg (2 - 3 ml)
Dermatološke reakcije	40 - 120 mg (1 - 3 ml)
Reumatski poremećaji i poremećaji vezivnog tkiva, SLE (sistemska eritematoza)	40 - 120 mg (1 - 3 ml) tjedno
Prirodna hiperplazija nadbubrežne žlijezde	40 mg (1 ml) svaka dva tjedna
Astma	80 - 120 mg (2 - 3 ml)

B. Primjena za lokalno djelovanje**1. Intraartikularno**

Doza za intraartikularnu primjenu (kod reumatoidnog artritisa i osteoartritisa) ovisi o veličini zgloba i težini bolesti. Ponovljene injekcije, ako je potrebno, mogu se dati u intervalima od jednog do pet ili više tjedana ovisno o stupnju ublažavanja do kojeg je došlo nakon prve injekcije.

Tablica 2. Preporuke za doziranje pri intraartikularnoj primjeni

Veličina zgloba	Primjer	Raspon doziranja
Velik	Koljena Gležnjevi Ramena	20 – 80 mg (0,5 - 2 ml)
Srednje velik	Laktovi Zapešća	10 – 40 mg (0,25 - 1 ml)
Mali	Metakarpofalangealni Interfalangealni Sternoklavikularni Akromioklavikularni	4 – 10 mg (0,1 - 0,25 ml)

2. Intraburzalno

Za primjenu izravno u burze, 4 - 30 mg (0,1 - 0,75 ml). U većini slučajeva ponovno davanje injekcija nije potrebno.

3. Periartrikularno

Za primjenu kod epikondilitisa infiltrirati 4 - 30 mg (0,1 - 0,75 ml) u zahvaćeno područje.

4. U ovojnicu tetive (intrasinovijalno)

Doza za primjenu izravno u ovojnicu tetive (kod tendinitisa i tendosinovitisa) je 4 - 30 mg (0,1 - 0,75 ml). Kod učestalih ili kroničnih stanja, može biti potrebno ponavljanje injekcija.

5. Intralezijski

Za primjenu izravno u leziju za lokalni učinak kod dermatoloških stanja, 20 - 60 mg (0,5 - 1,5 ml). Za velike lezije, doza se može primijeniti ponavljanjem lokalnih injekcija od 20 - 40 mg (0,5 - 1 ml). Primjenjuje se obično jedna do četiri injekcije. Treba paziti da se ne ubrizga prevelika količina lijeka koja bi zbog toga mogla uzrokovati nekrozu malog dijela tkiva.

C. Rektalna primjena

Za rektalnu primjenu kod ulceroznog kolitisa. Primijeniti 40 - 120 mg (1 - 3 ml) metilprednizolonacetata u retencijskim klizmama ili neprekidnim dripom u 30 - 300 ml vode, tri do sedam puta tjedno, tijekom dva ili više tjedana.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije primjene lijeka

Kod primjene lijeka Depo-Medrol, potrebno je pridržavati se posebnih mjera opreza. Intramuskularne injekcije treba dati duboko u mišić gluteusa. Prije davanja injekcije treba primijeniti uobičajenu

tehniku aspiracije da bi se izbjegla intravaskularna primjena. Doze koje se preporučuju za intramuskularne injekcije ne smiju se davati površinski ili supkutano.

Pri liječenju tendosinovitisisa i tendinitisa treba paziti da se injekcija lijeka Depo-Medrol primijeni u ovojnici tetive, a ne u samo tkivo tetive. Zbog nepostojanja prave ovojnice tetive, u Ahilovu tetivu se Depo-Medrol ne primjenjuje.

Potrebno je slijediti uobičajene aseptičke tehnike primjene kod svake injekcije.

Način primjene

Intraartikularne injekcije treba davati u sinovijalnu šupljinu zahvaćenog zgloba. Mjesto primjene injekcije na svakom zglobu se određuje pronalaženjem gdje je sinovijalna šupljina najplića i slobodna od velikih krvnih žila i živaca. Pogodna mjesta za intraartikularnu injekciju su koljeno, gležanj, zglob ruke, lakat, rame, falangealni zglobovi i zglob kuka. Zglobovi kralježnice, nestabilni zglobovi i oni koji nemaju sinovijalni prostor nisu pogodni. Neuspješna liječenja su često posljedica neuspješnog ulaska u prostor zgloba. Intraartikularne injekcije trebaju se primijeniti na sljedeći način: ispravno namjestiti iglu u sinovijalni prostor i aspirirati nekoliko kapljica zglobne tekućine. Štrcaljku kojom se obavila aspiracija treba zatim zamijeniti drugom koja sadrži Depo-Medrol. Da bi se osigurao pravilan položaj igle, sinovijalnu tekućinu treba aspirirati i dati injekciju. Nakon injekcije zglob treba neznatno pomaknuti da se omogući miješanje sinovijalne tekućine i injicirane suspenzije. Nakon primjene injekcije treba paziti da bolesnik pretjerano ne koristi zglob u kojem je postignuto poboljšanje. Naime, ako se to zanemari, može doći do većeg pogoršanja stanja zgloba koje može poništiti korisni učinak steroida.

Intraburzalne injekcije treba primijeniti na sljedeći način: sterilizirati područje oko mjesta na kojem će se primijeniti injekcija, a zatim na mjestu injekcije napraviti papulu primjenom 1%-tne otopine lokalnog anestetika. Igla veličine 20 do 24 G (*gauge*) pričvrsti se na suhu štrcaljku i uvede se u burzu te se njome aspirira tekućina. Igla ostaje na svome mjestu, a štrcaljku kojom se aspiriralo treba zamijeniti malom štrcaljkom koja sadrži željenu dozu lijeka. Nakon injekcije treba izvući iglu i primijeniti mali zavoj.

4.3. Kontraindikacije

Depo-Medrol je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 te u bolesnika s postojećom sustavnom gljivičnom infekcijom ako se ne primjenjuje posebna antiinfektivna terapija.

Depo-Medrol se **ne smije** primjenjivati:

- u Ahilovu tetivu (zbog nepostojanja prave ovojnice na toj tetivi);
- intratekalno (zbog moguće neurotoksičnosti);
- epiduralno;
- intravenski (budući da je lijek u obliku suspenzije).

Primjena živih ili živih, atenuiranih cjepiva je kontraindicirana u bolesnika koji primaju imunosupresivne doze kortikosteroida.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu svesti na najmanju moguću mjeru primjenom najniže djelotvorne doze tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja. Potrebni su česti pregledi bolesnika da se doza odgovarajuće titrira prema aktivnosti bolesti (vidjeti dio 4.2).

Depo-Medrol bočice namijenjene su isključivo za jednokratnu primjenu. Bilo koja višekratna primjena može dovesti do kontaminacije. Nakon primjene željene doze, svu preostalu suspenziju treba baciti sukladno nacionalnim propisima.

Depo-Medrol se ne preporučuje za intranazalni, intraokularni ili bilo koji drugi način neodobrene primjene. Prijavljeni su teški neželjeni medicinski događaji u vezi s intratekalnim/epiduralnim putevima primjene (vidjeti dio 4.8). Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere za izbjegavanje intravenske injekcije.

Iako kristali adrenalnih steroida u dermisu smanjuju upalne reakcije, njihova prisutnost može izazvati dezintegraciju staničnih elemenata i fizikalno-kemijske promjene u matriksu vezivnog tkiva. Kao posljedica toga ponekad se javljaju dermalne i/ili subdermalne promjene u obliku udubina na koži na mjestu primjene injekcije, a postoji i mogućnost depigmentacije. Stupanj do kojeg se razvijaju te promjene ovisi o količini injiciranih adrenalnih steroida. Regeneracija se obično dovrši u roku nekoliko mjeseci ili nakon što se svi kristali adrenalnog steroida apsorbiraju.

Da bi se incidencija dermalne i subdermalne atrofije svela na najmanju moguću mjeru, potrebno je paziti da se u injekcijama ne prekorače preporučene doze. Potrebno je primjenjivati višestruke male injekcije u područje lezije kad god je to moguće. Tehnike intraartikularne i intramuskularne primjene injekcija moraju obuhvatiti mjere opreza da ne dođe do primjene injekcije ili njezina istjecanja u dermis. Davanje injekcija u deltoidni mišić se mora izbjegavati zbog visoke incidencije subkutane atrofije.

Intralezijske doze ne smiju se davati preblizu površini, posebno ne na dobro vidljivim mjestima u bolesnika s jako pigmentiranom kožom, budući da su prijavljivane rijetke pojave subkutane atrofije i depigmentacije.

Nakon intraartikularne injekcije lijeka Depo-Medrol, dolazi do sistemske apsorpcije metilprednizolona. Stoga se mogu očekivati sistemski kao i lokalni učinci.

Intraartikularno primijenjeni kortikosteroidi povezuju se sa značajno povećanim rizikom upalne reakcije u zglobovima, posebno bakterijske infekcije unesene iglom. Prijavljivane su artropatije poput Charcotove, posebno nakon ponovljene primjene injekcija. Odgovarajući pregled tekućine iz zgloba je potreban da se prije primjene injekcije isključi svaka infekcija.

Nakon intraartikularne injekcije, može se javiti pojačana bol popraćena lokalnim oticanjem, daljnjim ograničavanjem pokretljivosti zgloba, vrućicom i malaksalošću što ukazuje na septički artritis. Ako dođe do tih komplikacija i potvrdi se dijagnoza sepse, mora se započeti s odgovarajućom antimikrobnom terapijom.

Nakon jedne doze lijeka Depo-Medrol, razine kortizola u plazmi su smanjene i postoje pokazatelji supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde (HPA, od engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*). Trajanje te supresije je varijabilno, ali ne dulje od 4 tjedna. Uobičajeni dinamički testovi funkcioniranja osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde (*HPA axis, engl.*) mogu se koristiti za dijagnosticiranje pokazatelja otežanog funkcioniranja (npr. Synacthenov test).

Za vrijeme produljene terapije razvija se adrenalna kortikalna atrofija i može trajati mjesecima nakon prekida liječenja. U bolesnika koji su primili više od fiziološke doze sistemskih kortikosteroida (otprilike 6 mg metilprednizolona) u periodu dužem od tri tjedna, prekid liječenja se ne smije provesti naglo zbog opasnosti od egzacerbacije bolesti, akutne adrenalne insuficijencije ili poliartritisisa. Način smanjivanja doze uvelike ovisi o vjerojatnosti povrata bolesti obzirom na smanjenje doze sistemskih kortikosteroida. Tijekom prekida liječenja možda će biti potrebna klinička procjena aktivnosti bolesti. U slučaju male vjerojatnosti za povrat bolesti kod prekida liječenja sistemskim kortikosteroidima, a uz prisutnost nesigurnosti za HPA supresiju, doza sistemskih kortikosteroida može se smanjiti naglo na fiziološku dozu. Kada se postigne dnevna doza metilprednizolona od 6 mg, smanjivanje doze treba usporiti kako bi se HPA os oporavila.

Nagli prekid liječenja sistemskim kortikosteroidima koje je trajalo do tri tjedna prihvatljiv je u slučaju male vjerojatnosti za povrat bolesti. Malo je vjerojatno da će nagli prekid liječenja dozama do 32 mg metilprednizolona dnevno tijekom tri tjedna dovesti do klinički značajne supresije HPA osi u većine

bolesnika. U slijedećih grupa bolesnika treba razmisliti o postupnom smanjenju doze sistemskih kortikosteroida čak i nakon liječenja u trajanju tri tjedna ili manje:

- Bolesnici koji su imali više ciklusa uzimanja sistemskih kortikosteroida, osobito ako su ih uzimali dulje od tri tjedna.
- U slučaju da je kratki ciklus uzimanja lijeka propisan unutar jedne godine od prekida dugoročne terapije (mjeseci ili godine uzimanja).
- Bolesnici koji mogu razviti adrenokortikalnu insuficijenciju zbog drugih uzroka različitih od egzogene terapije kortikosteroidima.
- Bolesnici koji primaju sistemske doze kortikosteroida više od 32 mg metilprednizolona dnevno.
- Bolesnici koji opetovano uzimaju doze uvečer.

Za vrijeme produljene terapije svaka interkurentna bolest, trauma, anestezija ili kirurški zahvat zahtijevat će privremeno povećano doziranje; ako je primjena kortikosteroida prekinuta nakon produljene terapije, možda će je trebati ponovno uvesti.

Sljedeće mjere opreza odnose se na parenteralnu primjenu kortikosteroida:

Lokalne injekcije steroida u ranije inficiran zglob treba izbjegavati.

Kortikosteroidi se ne smiju davati injekcijom u nestabilne zglobove.

Potrebna je sterilna tehnika da se spriječe infekcije ili kontaminacija.

Treba imati na umu da se nakon intramuskularne primjene lijek sporije apsorbira.

Djelovanje na endokrini sustav

Primjena farmakoloških doza kortikosteroida u produljenom periodu može dovesti do HPA supresije (sekundarne adrenokortikalne insuficijencije). Stupanj i trajanje adrenokortikalne insuficijencije je varijabilno i ovisi o dozi, učestalosti i vremenu primjene te trajanju terapije glukokortikoidima. Učinak može biti smanjen primjenom terapije svakog drugog dana. Dodatno, ako se primjena glukokortikoida naglo prekine, akutna adrenalna insuficijencija može dovesti do fatalnog ishoda. Stoga se postupnim smanjenjem doze glukokortikoida, sekundarna adrenokortikalna insuficijencija izazvana lijekom može svesti na minimum. Takva vrsta relativne insuficijencije može trajati mjesecima nakon prekida liječenja; stoga je prilikom stresnih situacija u tom periodu, potrebno ponovno uvesti hormonsko liječenje. Sol i/ili mineralokortikoidi se trebaju primjenjivati samo ako je sekrecija mineralokortikoida smanjena.

Sindrom ustezanja, naizgled nepovezan s adrenokortikalnom insuficijencijom, može se također javiti pri naglom prekidu glukokortikoida. Mogu se javiti sljedeći simptomi: anoreksija, mučnina, povraćanje, letargija, glavobolja, vrućica, bol u zglobovima, deskvamacija, mialgija, gubitak težine i/ili hipotenzija. Ti učinci vjerojatnije nastaju radi nagle promjene u koncentraciji glukokortikoida nego niskih razina istih.

S obzirom da glukokortikoidi mogu izazvati ili pogoršati Cushingov sindrom, moraju se izbjegavati u bolesnika s Cushingovom bolesti.

Učinak kortikosteroida je pojačan u bolesnika s hipotiroidizmom.

Djelovanje na živčani sustav

Kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s epileptičkim poremećajima.

Kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s miastenijom gravis (vidjeti također upozorenje o miopatiji u dijelu o djelovanju na mišićno-koštani sustav).

Zabilježeni su slučajevi epiduralne lipomatoze u bolesnika koji su uzimali kortikosteroide, obično pri dugotrajnoj terapiji visokim dozama.

Djelovanje na srce

Nuspojave glukokortikoida na kardiovaskularnom sustavu, poput dislipidemije ili hipertenzije, mogu predisponirati bolesnike s već postojećim kardiovaskularnim čimbenicima rizika ka nastanku dodatnih kardiovaskularnih učinaka ako se primjenjuju visoke doze ili dugotrajno liječenje. Prema tome, u

takvih bolesnika je potrebno razborito uvođenje kortikosteroida te obratiti posebnu pozornost na modifikaciju rizika i dodatno praćenje srčane funkcije.

Kortikosteroide za sistemsku primjenu u slučajevima kongestivnog zatajenja srca treba primjenjivati s oprezom i samo ako su doista nužni.

Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju kardioaktivne lijekove, kao što je digoksin, zbog toga što steroidi izazivaju poremećaj elektrolita/gubitak kalija (vidjeti dio 4.8).

Djelovanje na krvne žile

Uz primjenu kortikosteroida prijavljena je tromboza, uključujući vensku tromboemboliju. Stoga je kortikosteroide potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili mogu biti skloni tromboembolijskim poremećajima.

Kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s povišenim krvnim tlakom.

Djelovanje na probavni sustav

Visoke doze kortikosteroida mogu izazvati akutni pankreatitis.

Ne postoji opće slaganje oko toga jesu li kortikosteroidi odgovorni za nastanak peptičnog vrieda koji je zamijećen tijekom liječenja kortikosteroidima; međutim liječenje glukokortikoidima može prikriti simptome peptičnog vrieda pa perforacija ili hemoragija mogu nastati bez značajne boli. Terapija glukokortikoidima može prikriti peritonitis ili druge znakove ili simptome povezane s gastrointestinalnim poremećajima kao što su perforacija, opstrukcija ili pankreatitis. U kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, povećan je rizik od razvoja gastrointestinalnih ulkusa.

Kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom kod nespecifičnog ulcerativnog kolitisa ako postoji neposredna opasnost od perforacije, apscesa ili druge piogene infekcije. Pažnja je nužna i kod divertikulitisa, svježih intestinalnih anastomoza, aktivnog ili latentnog peptičkog ulkusa kada se steroidi koriste kao glavna ili pomoćna terapija.

Djelovanje na jetru i žuč

Ciklička pulsna i.v. primjena metilprednizolona (obično u početnoj dozi ≥ 1 g/dan) može rezultirati oštećenjem jetre izazvanim lijekom, uključujući akutni hepatitis ili povišene vrijednosti jetrenih enzima. Prijavljeni su rijetki slučajevi hepatotoksičnosti. Vrijeme do nastupa može biti nekoliko tjedana ili duže. U većini prijavljenih slučajeva uočeno je povlačenje nuspojava nakon prekida primjene lijeka. Stoga je potrebno odgovarajuće praćenje.

Kortikosteroidi se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika sa zatajivanjem ili cirozom jetre.

Djelovanje na mišićno-koštani sustav

Zabilježena je akutna miopatija prilikom primjene visokih doza kortikosteroida. Najčešće se javlja u bolesnika s poremećajima neuromuskularne transmisije (npr. miastenija gravis) ili u bolesnika koji istodobno primaju antikolinergike, poput neuromuskularnih blokatora (npr. pankuronij). Ta akutna miopatija je generalizirana, može uključivati okularne i respiratorne mišiće te rezultirati kvadriparezom. Može doći i do povišenja kreatin kinaze. Nakon prestanka primjene kortikosteroida mogu biti potrebni tjedni ili godine do nastupa kliničkog poboljšanja i oporavka.

Osteoporoza je česta, ali rijetko prepoznata nuspojava dugotrajne primjene visokih doza glukokortikoida.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Potreban je oprez u bolesnika sa sistemskom sklerozom jer je zabilježena povećana incidencija sklerodermijske bubrežne krize kod primjene kortikosteroida, uključujući metilprednizolon.

Pretrage

Prosječne i visoke doze hidrokortizona ili kortizona mogu uzrokovati porast krvnog tlaka, retenciju soli i tekućine te povećanu ekskreciju kalija. Manje je vjerojatno da će se ti učinci javiti prilikom primjene sintetskih derivata osim ako su primijenjeni u visokim dozama. Može biti potrebna restrikcija unosa soli te nadomještanje kalija. Svi kortikosteroidi povećavaju ekskreciju kalcija.

Metabolizam i prehrana

Kortikosteroidi, uključujući metilprednizolon, mogu povisiti razinu glukoze u krvi, pogoršati već postojeći dijabetes te predisponirati bolesnike na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima ka nastanku diabetesa mellitusa.

Djelovanje na imunološki sustav

Moguća je pojava alergijskih reakcija. Budući da su se javili rijetki slučajevi kožnih i anafilaktičkih reakcija u bolesnika koji primaju parenteralnu terapiju kortikosteroidima, prije primjene je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere opreza, posebno kad bolesnik ima zabilježene alergije na lijekove u anamnezi.

Imunosuprimirajuće djelovanje / povećana sklonost infekcijama

Kortikosteroidi mogu povećati osjetljivost na infekcije, prikriti neke znakove infekcije i za vrijeme njihove primjene mogu se javiti nove infekcije. Supresija upalne reakcije i imunološke funkcije povećava sklonost gljivičnim, virusnim i bakterijskim infekcijama i njihovoj težini. Klinička manifestacija može često biti atipična i može doći u uznapredovalu fazu prije no što se prepozna. S povećanjem doze kortikosteroida, povećava se i stopa pojave komplikacija infekcije.

U prisutnosti akutne infekcije, ne primjenjivati intrasnovijalno, intraburzalno ili u tetivu za postizanje lokalnog učinka.

Bolesnici koji primaju imunosupresivne lijekove su podložniji infekcijama.

Vodene kozice su razlog za ozbiljnu zabrinutost budući da ta, u normalnim okolnostima beznačajna bolest, može biti smrtonosna u imunosuprimiranih bolesnika. Bolesnicima (ili roditeljima djece) bez sigurne anamneze preboljenih vodenih kozica se mora savjetovati da izbjegavaju bliske osobne kontakte s oboljelima od vodenih kozica ili herpes zoster, a ako dođu u kontakt, moraju zatražiti hitnu medicinsku pomoć. Izloženim neimunim bolesnicima, koji primaju sustavne kortikosteroide ili koji su ih primali u zadnja 3 mjeseca, potrebno je osigurati pasivnu imunizaciju varičela/zoster imunoglobulinom (VZIG) unutar 10 dana od izlaganja vodenim kozicama. Ako se dijagnoza vodenih kozica potvrdi, bolest zahtijeva specijalističku skrb i hitno liječenje.

Ne smije se prekinuti primjena kortikosteroida, ali će dozu možda trebati povećati.

Ospice mogu imati ozbiljniji ili čak smrtonosni ishod u imunosuprimiranih bolesnika. Kod takve djece ili odraslih, posebno se mora paziti da izbjegnju izlaganje ospicama. Ako dođe do izlaganja, može biti indicirana profilaksa intramuskularnim objedinjenim imunoglobulinom (IVIG). Izloženim bolesnicima se mora savjetovati da odmah potraže liječnički savjet.

Živo cjepivo ne smije se davati osobama s narušenim imunološkim sustavom. Reakcija antitijelima na druga cjepiva može biti smanjena.

Primjena kortikosteroida kod aktivne tuberkuloze mora biti ograničena na one slučajeve fulminantne ili diseminirane tuberkuloze kod koje se kortikosteroid primjenjuje za kontrolu bolesti zajedno s odgovarajućim antituberkuloticima. Ako su kortikosteroidi indicirani u bolesnika s latentnom tuberkulozom ili tuberkulinskom reakcijom, potrebno je pomno praćenje jer može doći do reaktivacije bolesti. Kod produljene terapije kortikosteroidima, ti bolesnici moraju dobiti kemoprofilaksu.

Uloga kortikosteroida kod septičkog šoka je proturječna – rana su ispitivanja pokazala i pozitivne i štetne učinke. Novija ispitivanja ukazuju da dodatni kortikosteroidi imaju povoljan učinak u bolesnika s utvrđenim septičkim šokom i manifestnom adrenalnom insuficijencijom. Međutim, ne preporučuje se njihova rutinska primjena kod septičkog šoka. Sustavni pregled kratkotrajnih terapija visokim

H A L M E D

27 - 06 - 2024

ODOBRENO

dozama kortikosteroida ne govori u prilog njihovoj primjeni. Svejedno, meta-analiza i pregled ukazuju na to da duže terapije (5-11 dana) niskih doza kortikosteroida mogu smanjiti mortalitet, posebno u bolesnika sa septičkim šokom ovisnim o vazopresorima.

Djelovanje na oči

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida. Centralna serozna korioretinopatija može dovesti do odvajanja mrežnice.

Produljena primjena kortikosteroida može izazvati nastanak posteriorne subkapsularne katarakte i nuklearne katarakte (posebice u djece), egzoftalmusa ili povećanog intraokularnog tlaka, što može rezultirati nastankom glaukoma s mogućim oštećenjem optičkog živca te može povećati mogućnost gljivične ili virusne sekundarne očne infekcije.

Kortikosteroidi se moraju koristiti s oprezom u bolesnika zaraženih okularnim herpes simplex virusom zbog moguće perforacije rožnice.

Psihijatrijsko djelovanje

Prilikom primjene kortikosteroida mogu se javiti euforija, nesаница, promjene raspoloženja ili osobnosti, teška depresija i neposredne psihotične manifestacije. Također se može pogoršati postojeća emocionalna nestabilnost ili psihotične tendencije.

Bolesnike/skrbnike treba upozoriti na **mogućnost** pojave teških psihijatrijskih nuspojava kod primjene sistemskih steroida (vidjeti dio 4.8). Simptomi se obično javljaju unutar nekoliko dana ili tjedana nakon početka liječenja. Rizik može biti veći kod viših doza/veće sistemske izloženosti (vidjeti i dio 4.5), iako visina doze ne omogućuje da se predvidi vrijeme pojave, vrsta, težina ni trajanje nuspojava. Mnoge se nuspojave povuku nakon smanjenja doze ili prekida liječenja, ali može biti potrebno i posebno liječenje. Bolesnike/skrbnike se mora potaknuti da zatraže savjet liječnika ako se pojave psihološki simptomi, a posebno ako se posumnja na depresivno raspoloženje ili suicidalne misli. Bolesnici/skrbnici moraju dobro paziti na znakove mogućih psihijatrijskih poremećaja koji se mogu javiti tijekom ili odmah nakon smanjenja doze/prestanka primjene sistemskih steroida.

Poseban je oprez potreban kad se razmatra primjena sistemskih kortikosteroida u bolesnika u kojih već postoje afektivni poremećaji ili koji afektivne poremećaje imaju u anamnezi, bilo da su od njih bolovali oni sami ili netko od njihove najbliže rodbine. Među njih se ubrajaju depresivna ili manično-depresivna bolest i prethodna steroidna psihoza.

Ozljede, trovanje i komplikacije uslijed postupaka

Kortikosteroidi za sistemsku primjenu nisu indicirani i ne smiju se koristiti za liječenje traumatskih ozljeda mozga. Multicentrično ispitivanje pokazalo je porast smrtnosti u 2. tjednu i 6. mjesecu nakon ozljede u bolesnika koji su primili metilprednizolon natrij sukcinat u odnosu na placebo. Uzročna povezanost s metilprednizolon natrij sukcinatom nije utvrđena.

Ostalo

Zabilježena je pojava Kaposijevog sarkoma u bolesnika koji primaju kortikosteroide. Prestanak primjene kortikosteroida može dovesti do kliničke remisije.

S obzirom da komplikacije pri liječenju glukokortikoidima ovise o dozi i trajanju terapije, u svakom pojedinom slučaju potrebno je o dozi i trajanju terapije, odnosno primjeni svakodnevne ili isprekidane terapije, odlučiti na temelju procjene rizika i koristiti.

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida (vidjeti dio 4.5).

Acetilsalicilnu kiselinu i nesteroidne protuupalne lijekove treba koristiti oprezno kada se primjenjuju zajedno s kortikosteroidima.

Prijavljena je feokromocitomska kriza, koja može biti smrtonosna nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Pacijentima sa suspektnim ili dokazanim feokromocitomom, kortikosteroide se smije davati tek nakon odgovarajuće procjene rizika i koristi.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je sindrom lize tumora (engl. *tumor lysis syndrome*, TLS) u bolesnika koji boluju od zloćudnih bolesti, uključujući hematološke zloćudne bolesti i solidne tumore, nakon primjene sistemskih kortikosteroida samih ili u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima.

Bolesnici s visokim rizikom od razvoja TLS-a, kao što su bolesnici s tumorima s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću prema citotoksičnim lijekovima, moraju biti pažljivo nadzirani uz prikladne mjere opreza.

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi izazivaju usporavanje normalnog rasta dojenčadi, djece i adolescenta što može biti trajno. Liječenje se mora ograničiti na minimalno doziranje u najkraćem mogućem vremenskom trajanju. Potrebno je pomno pratiti rast i razvoj dojenčadi i djece na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima. Primjena se mora ograničiti samo na najozbiljnije indikacije. Dojenčad i djeca na dugotrajnom liječenju kortikosteroidima su pod povećanim rizikom od povišenja intrakranijalnog tlaka. Visoke doze kortikosteroida mogu dovesti do nastanka pankreatitisa u djece.

Primjena u starijih bolesnika

Uobičajene nuspojave sustavnih kortikosteroida mogu se povezati s ozbiljnijim posljedicama u starijoj životnoj dobi, posebno osteoporozom, retencijom tekućine s posljedičnom hipertenzijom, hipokalijemijom, dijabetesom, podložnosti infekcijama i stanjivanjem kože. Potrebno je pomno kliničko praćenje da se izbjegnu reakcije koje ugrožavaju život.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Metilprednizolon je enzimski supstrat citokroma P450 (CYP) i primarno se metabolizira putem CYP3A4. CYP3A4 je dominantni enzim najzastupljenije skupine CYP-a u jetri odraslih ljudi. On katalizira 6 β -hidroksilaciju steroida, što je ključni metabolički korak u fazi 1, kako za endogene tako i za sintetske kortikosteroide. Za druge lijekove koji su supstrati CYP3A4 se pokazalo da mijenjaju metabolizam glukokortikoida putem indukcije ili inhibicije CYP3A4 (Tablica 1).

CYP3A4 inhibitori

Lijekovi koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 općenito smanjuju hepatski klirens i povećavaju plazmatsku koncentraciju lijekova koji su supstrati CYP3A4 poput metilprednizolona. U prisutnosti CYP3A4 inhibitora, možda će biti potrebna titracija doze metilprednizolona kako bi se izbjegla steroidna toksičnost (Tablica 1).

CYP3A4 induktori

Lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A4 općenito povećavaju hepatski klirens što rezultira smanjenjem plazmatske koncentracije lijekova koji su supstrati CYP3A4 poput metilprednizolona. Istodobna primjena će možda zahtijevati povišenje doze metilprednizolona kako bi se postigao željeni rezultat (Tablica 1).

CYP3A4 supstrati

U prisutnosti drugog CYP3A4 supstrata, hepatski klirens metilprednizolona može biti promijenjen. Istodobna primjena će možda zahtijevati prilagodbe doza. Također, uz istodobnu primjenu vjerojatniji je nastanak nuspojava povezanih s primjenom pojedinačnog lijeka (Tablica 1).

Tablica 1. Važne interakcije/učinci lijekova ili tvari s metilprednizolonom

Skupina ili vrsta lijeka - LIJEK ili TVAR	Interakcija ili učinak
Antibiotici i antimikotici - IZONIAZID - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL - KLARTIROMICIN - ERITROMICIN - TROLEANDOMICIN SOK OD GREJPA Lijek koji pojačava farmakokinetiku - KOBICISTAT Blokator kalcijevih kanala - DILTIAZEM	CYP3A4 INHIBITORI Moguće je povećanje koncentracije metilprednizolona u plazmi. Potrebno je razmotriti titriranje doze metilprednizolona kako bi se izbjegla toksičnost. Osim toga, metilprednizolon može povećati stopu acetilacije i klirens izoniazida.
Antibiotik, Antituberkulotik - RIFAMPICIN Antikonvulzivi - FENOBARBITAL - FENITOIN	CYP3A4 INDUKTORI Moguće je smanjenje koncentracije metilprednizolona u plazmi. Tijekom istodobne primjene potrebno je razmotriti povećanje doze metilprednizolona za postizanje željenog učinka.
Antiemetici - APREPITANT - FOSAPREPITANT Antivirolici - INHIBITORI HIV-PROTEAZE Kontraceptivi (oralni) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRON Imunosupresiv - CIKLOSPORIN	CYP3A4 INHIBITORI (I SUPSTRATI) Izlučivanje metilprednizolona putem jetre može biti smanjeno ili pojačano, rezultirajući povećanjem ili smanjenjem koncentracije metilprednizolona u plazmi. Prilagodba doze može biti potrebna. Veća je vjerojatnost da se tijekom primjene jave nuspojave koje su vezane uz pojedinačnu primjenu svakog lijeka. Antivirolici <ol style="list-style-type: none"> Inhibitori proteaza, poput indinavira i ritonavira, mogu povećati koncentraciju kortikosteroida u plazmi. Kortikosteroidi mogu inducirati metabolizam inhibitora HIV proteaze i tako smanjiti njihovu koncentraciju u plazmi. Ciklosporin <ol style="list-style-type: none"> Tijekom istovremene primjene ciklosporina i metilprednizolona dolazi do uzajamne inhibicije metabolizma što može povećati koncentraciju jednog ili oba lijeka u plazmi. Stoga je veća mogućnost nastanka nuspojava pri njihovoj istovremenoj primjeni u odnosu na monoterapiju bilo kojeg od njih. Pri istovremenoj primjeni metilprednizolona s ciklosporinom mogu se javiti konvulzije.
Antikonvulzivi - KARBAMAZEPIN	CYP3A4 INDUKTOR (I SUPSTRAT) Izlučivanje metilprednizolona putem jetre može biti smanjeno ili pojačano, rezultirajući povećanjem ili smanjenjem koncentracije metilprednizolona u plazmi. Prilagodba doze može biti potrebna.

Skupina ili vrsta lijeka - LIJEK ili TVAR	Interakcija ili učinak
	Veća je vjerojatnost da se tijekom primjene jave nuspojave koje su vezane uz primjenu svakog pojedinačnog lijeka.
Imunosupresivi - CIKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	CYP3A4 SUPSTRATI Izlučivanje metilprednizolona putem jetre može biti smanjeno ili pojačano, rezultirajući povećanjem ili smanjenjem koncentracije metilprednizolona u plazmi. Prilagodba doze može biti potrebna. Veća je vjerojatnost da se tijekom primjene jave nuspojave koje su vezane uz primjenu svakog pojedinačnog lijeka.
Antikoagulansi (oralni)	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 Učinak metilprednizolona na oralne antikoagulanse je različit. Zabilježeni su pojačani, kao i oslabljeni učinci antikoagulansa kada su primjenjivani zajedno s kortikosteroidima. Zato je za održavanje željenih učinaka antikoagulansa potrebno provoditi koagulacijske pretrage.
Antikolinesteraze	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 Steroidi mogu smanjiti učinke antikolinesteraza kod miastenije gravis.
Antidijabetici	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 S obzirom da kortikosteroidi mogu povećati koncentracije glukoze u krvi, možda će biti potrebno prilagoditi dozu antidijabetika.
Inhibitor aromataze - AMINOGLUTETIMID	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 Supresija nadbubrežne žlijezde posredovana aminoglutetimidom može pojačati endokrine promjene uzrokovane dugotrajnom glukokortikoidnom terapijom.
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) - visoke doze ACETILSALICILNE KISELINE	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 1. Moguća je povećana incidencija gastrointestinalnog krvarenja i ulceracije kada se kortikosteroidi primjenjuju zajedno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima. 2. Metilprednizolon može povećati klirens visokih doza acetilsalicilne kiseline, što može dovesti do smanjivanja koncentracije salicilata u serumu. Prekid terapije metilprednizolonom može uzrokovati povećanje koncentracije salicilata u serumu, što može uzrokovati povećan rizik od salicilatne toksičnosti.
Lijekovi koji potiču izlučivanje kalija	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 Kada se kortikosteroidi primjenjuju istodobno s lijekovima koji potiču izlučivanje kalija (npr. diureticima Henleove petlje, acetazolamidom, tiazidskim diureticima), bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućeg razvoja hipokalijemije. Također postoji povećan rizik od hipokalijemije pri istovremenoj primjeni kortikosteroida s lijekovima amfotericin B, ksanteni ili beta-2 agonisti.
Antikolinergici - NEUROMUSKULARNI BLOKATORI	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 Kortikosteroidi mogu utjecati na učinke antikolinergika. 1. Prijavljena je akutna miopatija pri istodobnoj primjeni visokih doza kortikosteroida i antikolinergika, kao što su neuromuskularni blokatori (vidjeti dio 4.4) 2. Prijavljen je antagonizam blokirajućeg učinka na neuromuskularnu vezu pankuronija i vekuronija u bolesnika koji uzimaju kortikosteroide. Ovakva se interakcija može očekivati kod svih kompetitivnih neuromuskularnih blokatora.

Kortikosteroidi antagoniziraju hipotenzivni učinak svih antihipertenziva.

Kortikosteroidi mogu dovesti do hipokalijemije koja povećava toksičnost digitalisa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Pokazalo se da kortikosteroidi utječu na smanjenje plodnosti u ispitivanjima koja su provedena na životinjama (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Sposobnost kortikosteroida za prolazak kroz placentu varira između pojedinih lijekova. Međutim, metilprednizolon prolazi kroz placentu.

Primjena kortikosteroida u skotnih životinja može izazvati abnormalnosti u razvoju fetusa uključujući rascjep nepca, intrauterini zastoj u rastu te utječe na rast i razvoj mozga. Nema dokaza da kortikosteroidi rezultiraju povećanom incidencijom kongenitalnih abnormalnosti poput rascjepa nepca u ljudi. Jedno retrospektivno ispitivanje je pokazalo povećanu incidenciju niske porođajne mase kod djece čije su majke primale kortikosteroide. Kada se primjenjuju kroz duži period ili ponavljano tijekom trudnoće, kortikosteroidi mogu povećati rizik intrauterinog zastoja rasta. Čini se da rizik od niske porođajne mase u ljudi ovisi o dozi i može se smanjiti primjenom nižih doza kortikosteroida.

Budući da nisu rađena odgovarajuća ispitivanja metilprednizolonacetata na ljudsku reprodukciju, ovaj lijek treba tijekom trudnoće primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za majku i fetus.

Hipoadrenalizam se može pojaviti u novorođenčadi nakon prenatalne izloženosti kortikosteroidima, ali obično prolazi spontano nakon rođenja i rijetko je klinički značajan. Novorođenčad koja je prenatalno bila izložena znatnim dozama kortikosteroida se mora pratiti radi pojave znakova adrenalne insuficijencije iako je neonatalna adrenalna insuficijencija rijetka u novorođenčadi koja su intrauterino bila izložena kortikosteroidima.

Kao i sa svim ostalim lijekovima, kortikosteroidi bi se trebali propisivati i koristiti samo onda kada korist za majku i dijete nadmašuje rizike.

Zabilježeni su slučajevi katarakte u dojenčadi čije su majke bile izložene dugotrajnom liječenju kortikosteroidima tijekom trudnoće.

Nema poznatih učinaka kortikosteroida na porođaj.

Dojenje

Kortikosteroidi se izlučuju u majčino mlijeko i na taj način mogu usporiti rast dojenčadi te interferirati s endogenom produkcijom glukokortikoida. Ovaj lijek treba primjenjivati tijekom dojenja samo nakon pažljive procjene omjera koristi za majku i rizika za dojenče.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utjecaj kortikosteroida na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima nije sustavno procjenjivan. Nakon primjene kortikosteroida moguće su nuspojave poput omaglice, vrtoglavice, poremećaja vida i umora. Ako se pojave navedene nuspojave, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Incidencija predvidljivih nuspojava povezanih s primjenom kortikosteroida, uključujući supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde, korelira s relativnom jačinom lijeka, doziranjem, vremenom primjene i trajanjem liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prilikom parenteralne primjene kortikosteroida, zabilježene su anafilaktičke reakcije, alergijske reakcije, hiperpigmentacija ili hipopigmentacija, supkutana i kutana atrofija, sterilni apsces, post injekcijsko crvenilo (nakon intraartikularne primjene), neuropatska artropatija, rijetki slučajevi sljepoće povezani s intralezijskom terapijom na licu i glavi.

Organski sustav	Učestalost: Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>	oportunističke infekcije; infekcije, peritonitis#, infekcije na mjestu primjene injekcije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	leukocitoza
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	preosjetljivost na lijek, anafilaktičke reakcije, anafilaktoidne reakcije
<i>Endokrini poremećaji</i>	razvoj Cushingoidnog stanja; supresija hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi; simptomi vezani uz prekid steroidne terapije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	metabolička acidoza, lipomatoza; epiduralna lipomatoza zadržavanje natrija i vode; hipokalemijska alkalozna; dislipidemija; smanjena tolerancija glukoze; povećana potreba za inzulinom (ili oralnim hipoglikemičkim tvarima u bolesnika koji boluju od dijabetesa); povećani apetit (što može dovesti do povećanja tjelesne težine)
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	afektivni poremećaji (uključujući depresivno raspoloženje, euforično raspoloženje, labilnost, ovisnost o lijekovima, suicidalne misli); psihotični poremećaji (uključujući maniju, deluzije, halucinacije i shizofreniju); poremećaj kognitivnih funkcija; promjene osobnosti; konfuzija; anksioznost; promjene raspoloženja; poremećaji ponašanja; nesanica, razdražljivost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	povišen intrakranijalni tlak s papiloedemom (benigna intrakranijalna hipertenzija); napadaji; amnezija; kognitivni poremećaji; omaglica; glavobolja
<i>Poremećaji oka</i>	korioretinopatija; sljepoća; katarakta; glaukom; egzoftalmus; stanjivanje rožnice ili bjeloočnice, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	vrtočlavinica
<i>Srčani poremećaji</i>	kongestivno zatajenje srca (u podložnih bolesnika)
<i>Krvožilni poremećaji</i>	tromboza, hipertenzija; hipotenzija, navale crvenila
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>	plućna embolija, štucanje
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	peptički ulkus (s mogućom perforacijom i krvarenjem); perforacija crijeva; želučano krvarenje; pankreatitis; ulceracija jednjaka; ezofagitis; abdominalna distenzija; abdominalna bol; proljev; dispepsija; mučnina

<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	angioedem; hirsutizam; petehije; ekhimoze; atrofija kože; eritem; pojačano znojenje; strije; osip; svrbež; urtikarija; akne; hiperpigmentacija; hipopigmentacija; nastajanje modrica, telangiektazija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	mišićna slabost; mialgija; miopatija; atrofija mišića; osteoporoza; osteonekroza; patološke frakture; neuropatska artropatija; artralgija; usporavanje rasta; pogoršanje boli nakon primjene injekcije (nakon intraartikularnih, periartikularnih primjena injekcije i primjena injekcije u ovojnicu tetive) ^a
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	nepravilnosti u menstrualnom ciklusu; amenoreja
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	sterilni apsces; usporeno cijeljenje rana; periferni edem; umor; malaksalost; reakcija na mjestu primjene injekcije
<i>Pretrage</i>	povišen intraokularni tlak; smanjena tolerancija na ugljikohidrate; snižena razina kalija u krvi; povišena razina kalcija u urinu; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) i alkalna fosfataza (ALP)); povišena razina ureje u krvi; supresija reakcije na kožne testove*
<i>Ozljede i trovanja</i>	kompresijski prijelom kralježnice; ruptura tetiva

† Rijetki slučajevi sljepoće povezani su s intralezijskom primjenom kortikosteroida u području lica i glave.

*nije standardni pojam riječnika MedDRA

Peritonitis može biti primarni pojavni znak ili simptom gastrointestinalnog poremećaja poput perforacije, opstrukcije ili pankreatitisa (vidjeti dio 4.4).

^a Nije preporučeni pojam prema MedDRA-i.

Kod primjene svih kortikosteroida prijavljen je širok raspon psihijatrijskih reakcija. Te su reakcije česte, a mogu se javiti i u odraslih i u djece. U odraslih je procijenjena učestalost teških reakcija iznosila 5-6%. Psihološki učinci prijavljeni su i nakon prestanka primjene kortikosteroida; učestalost nije poznata. U djece je prijavljen povišen intrakranijalni tlak s papiloedemom (lažni moždani tumor), obično nakon prekida liječenja metilprednizolonom.

Simptomi ustezanja: Prebrzo smanjenje doze kortikosteroida nakon produljenog liječenja može dovesti do akutne adrenalne insuficijencije, hipotenzije i smrti. Međutim, to se više odnosi na kortikosteroide koji se primjenjuju u indikaciji koja je zahtijevala kontinuiranu primjenu (vidjeti dio 4.4).

Može se također pojaviti 'sindrom ustezanja' koji uključuje vrućicu, mialgiju, artralgiju, rinitis, konjunktivitis, bolne čvoriće na koži koji svrbe i gubitak težine.

ODREĐENE NUSPOJAVE PRIJAVLJENE KOD PRIMJENE LIJEKA PUTEVIMA PRIMJENE KOJI SU KONTRAINDICIRANI:

Intratekalno/Epiduralno: Uobičajene nuspojave sistemskih kortikoida, glavobolja, meningizam, meningitis, parapareza/paraplegija, abnormalnosti spinalne tekućine, mučnina, povraćanje, znojenje, arahnoiditis, napadaji, funkcionalni gastrointestinalni poremećaji, disfunkcija mjehura, senzorni poremećaji. Učestalost ovih nuspojava nije poznata.

Ekstraduralno: Širenje rubova rane, gubitak kontrole sfinktera.

Intranazalno: Trajna/privremena sljepoća, rinitis.

Okularna primjena: (Subkonjunktivalno) Crvenilo i svrbež, apscesi, nekroza na mjestu primjene injekcije, rezidue na mjestu primjene injekcije, povišeni intraokularni tlak, smanjeni vid - sljepoća, infekcija.

Različita mjesta davanja injekcija: Skalp, tonzilarni faucij, sfenopalatalni ganglij: sljepoća.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema poznatog antidota. Nema kliničkog sindroma akutnog predoziranja lijekom Depo-Medrol. Nakon predoziranja mora se spriječiti mogućnost adrenalne supresije postupnim smanjenjem doze kroz određeno vremensko razdoblje. Daljnje traumatske epizode u tom razdoblju mogu zahtijevati posebnu suportivnu terapiju.

Prijave akutne toksičnosti i/ili smrti nakon predoziranja kortikosteroidima su rijetke. S obzirom da nema specifičnog antidota, u slučaju predoziranja, liječenje je suportivno i simptomatsko.

Ponovljene česte doze (dnevne ili nekoliko puta na tjedan) kroz dulje vremensko razdoblje mogu imati za posljedicu nastanak Cushingoidnog stanja.

Metilprednizolon se može izlučiti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kortikosteroidi za sustavnu primjenu; glukokortikoidi.

ATK oznaka: H02AB04

Metilprednizolon je jak protuupalni steroid.

Ima izraženije protuupalno djelovanje i manju sklonost induciranju zadržavanja natrija i vode od prednizolona.

Vodena suspenzija može se injekcijom unijeti izravno u zglobove i meko tkivo u liječenju reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, burzitisa i sličnih upalnih stanja. Za produljeno sustavno djelovanje može se primjenjivati intramuskularno.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika jedne intramuskularne doze lijeka Depo-Medrol od 40 mg određena je u ispitivanju provedenom u osmero zdravih dobrovoljaca. Prosjek individualnih vršnih koncentracija u plazmi bio je $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, prosjek individualnih vršnih vremena bio je $7,25 \pm 1,04$ sati, a prosječna površina ispod krivulje AUC bila je $1354,2 \pm 424,1$ ng/mL x sati (dan 1-21).

Distribucija

Metilprednizolon se značajno distribuira u tkiva, prelazi barijeru krv-mozak i izlučuje se u majčino mlijeko. Njegov prividni volumen distribucije je oko 1,4 L/kg. Vezanje metilprednizolona na proteine plazme iznosi oko 77%.

Biotransformacija

U ljudi se metilprednizolon metabolizira u jetri do neaktivnih metabolita. Glavni metaboliti su 20 α -hidroksimetilprednizolon i 20 β -hidroksimetilprednizolon. Metabolizam se u jetri odvija primarno

H A L M E D
27 - 06 - 2024
ODOBRENO

preko CYP3A4 (za popis interakcija s lijekovima temeljem metabolizma pomoću CYP3A4 vidjeti dio 4.5.)

Poput mnogih supstrata CYP3A4, metilprednizolon također može biti supstrat ABC (engl. *ATP-binding cassette*) transportnog proteina p-glikoproteina, što može utjecati na raspodjelu u tkivima i interakcije s drugim lijekovima.

Eliminacija

Srednje poluvrijeme eliminacije za ukupni metilprednizolon je u rasponu od 1.8 do 5.2 sati. Njegov je ukupni klirens otprilike između 5 i 6 mL/min/kg.

Kod zatajenja bubrega nisu potrebne prilagodbe doze. Metilprednizolon se hemodijalizira. Metilprednizolonacetat je manje topiv od metilprednizolona.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza ne ukazuju na neočekivane rizike za ljude. Toksičnosti zabilježene u ispitivanjima ponovljenih doza bile su one koje su očekivane kod kontinuiranog izlaganja egzogenim adrenokortikalnim steroidima.

Karcinogeni potencijal

Metilprednizolon nije službeno procijenjen u ispitivanjima karcinogenosti na glodavcima. Različiti su rezultati dobiveni u ispitivanjima karcinogenog potencijala drugih glukokortikosteroida na miševima i štakorima. Međutim, objavljeni podaci ukazuju da nekolicina glukokortikosteroida, uključujući budezonid, prednizolon i triamcinolon acetamid, mogu povećati incidenciju hepatocelularnih adenoma i karcinoma u mužjaka štakora nakon oralne primjene. Ovi tumorski učinci primijećeni su pri dozama nižim od tipičnih kliničkih doza bazirano na mg/m². Klinički značaj ovih podataka nije poznat.

Mutagenost

Genotoksičnost metilprednizolona nije službeno procijenjena. U ispitivanjima strukturno sličnih analoga metilprednizolona, u ograničenim ispitivanjima na bakterijama i stanicama sisavaca, nije bilo dokaza o genotoksičnom/mutagenom potencijalu.

Reproduktivna toksičnost

Pokazalo se da su kortikosteroidi teratogeni u puno vrsta životinja kada su se primjenjivali u dozama ekvivalentnima, sličnima ili nižima od onih u ljudi. Zabilježeni neželjeni događaji uključuju smanjenu plodnost, smanjen broj implantacija i živih fetusa, povećanu incidenciju malformacija (rascjep nepca, kardiovaskularne malformacije), embriofetalnu smrtnost i intrauterini zastoje rasta. Metilprednizolon nije službeno procijenjen u ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti, ali literaturni podaci opisuju povećanu učestalost kardiovaskularnih malformacija i smanjene tjelesne težine kod mladunčadi štakorica liječenih metilprednizonom, visoku učestalost smrti fetusa i različitih anomalija središnjeg živčanog sustava i kostura, a koji su u skladu sa zabilježenim učincima primjene drugih kortikosteroida. Klinički značaj ovih podataka nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

makrogol 3350
natrijev klorid
miripirijev klorid
natrijev hidroksid
kloridna kiselina
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorene bočice: 5 godina.

Nakon otvaranja, bočicu odmah upotrijebiti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (kremeno staklo tipa I) s gumenim čepom (butilna guma) i metalnim zatvaračem. Jedna bočica sadrži 1 ml lijeka Depo-Medrol od 40 mg/ml.

Pakiranje od jedne bočice.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Depo-Medrol se ne smije miješati s nekom drugom tekućinom. Lijekove za parenteralnu primjenu treba vizualno pregledati prije primjene, u smislu postojanja onečišćenja ili promjene boje, kad god to otopina i spremnik omogućuju.

Dobro protresti prije upotrebe.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-890794207

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10.06.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. lipnja 2024.

H A L M E D
27 - 06 - 2024
ODOBRENO