

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

MEDROL 4 mg tablete  
MEDROL 16 mg tablete  
MEDROL 32 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

MEDROL 4 mg tablete: Jedna tableta sadrži 4 mg metilprednizolona.  
MEDROL 16 mg tablete: Jedna tableta sadrži 16 mg metilprednizolona  
MEDROL 32 mg tablete: Jedna tableta sadrži 32 mg metilprednizolona

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

MEDROL 4 mg tablete: Jedna tableta sadrži 80 mg laktoza hidrata i 1,5 mg saharoze.  
MEDROL 16 mg tablete: Jedna tableta sadrži 159 mg laktoza hidrata i 2,8 mg saharoze.  
MEDROL 32 mg tablete: Jedna tableta sadrži 318 mg laktoza hidrata i 5,6 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

MEDROL 4 mg tablete: bijele, poluovalne, eliptične tablete, s otisnutom oznakom „MEDROL 4“ na jednoj strani i dvostrukim urezom na drugoj strani.  
MEDROL 16 mg tablete: bijele, konveksne, eliptične tablete s otisnutom oznakom „MEDROL 16“ na jednoj strani i križnim urezom na drugoj strani.  
MEDROL 32 mg tablete: bijele, konveksne, eliptične, tablete, s urezom na jednoj i oznakom „UPJOHN 176“ na drugoj strani.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Medrol tablete indicirane su u stanjima koja zahtijevaju terapiju glukokortikoidima kao što su:

1. Endokrini poremećaji:
  - primarna i sekundarna adrenalna insuficijencija
  - kongenitalna adrenalna hiperplazija
2. Reumatske bolesti:
  - reumatoidni artritis
  - juvenilni kronični artritis
  - ankilozantni spondilitis
3. Kolagene bolesti / arteritis:

- sistemski lupus eritematosus
  - sistemski dermatomiozitis (polimiozitis)
  - reumatska groznica s teškim karditisom
  - artritis “divovskih stanica” / reumatska polimialgija
4. Dermatološke bolesti:
- pemfigus
5. Alergijska stanja:
- sezonski ili cjelogodišnji alergijski rinitis
  - serumska bolest
  - bronhijalna astma
  - reakcije preosjetljivosti na lijekove
  - alergijski kontaktni dermatitis
6. Očne bolesti:
- prednji uveitis (iritis, iridociklitis)
  - stražnji uveitis
  - optički neuritis
7. Respiratorne bolesti:
- plućna sarkoidoza
  - fulminantna ili diseminirana plućna tuberkuloza (uz odgovarajuću antituberkuloznu kemoterapiju)
  - aspiracija želučanog sadržaja
8. Hematološke bolesti:
- idiopatska trombocitopenična purpura
  - hemolitička anemija (autoimuna)
9. Neoplazme:
- leukemije (akutne i limfatičke)
  - maligni limfomi
10. Gastrointestinalne bolesti:
- ulcerozni kolitis
  - Crohnova bolest
11. Ostale indikacije:
- tuberkulozni meningitis (uz odgovarajuću antituberkuloznu kemoterapiju)
  - transplantacija

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Preporuke za doziranje prikazane u tablici predstavljaju preporučene početne dnevne doze koje smatramo osnovnim smjernicama. Preporučena prosječna ukupna dnevna doza može se primijeniti odjednom ili podijeljena u više doza (osim u terapijskoj shemi u kojoj se lijek primjenjuje svaki drugi dan, kada se najmanja učinkovita dnevna doza udvostručuje i primjenjuje svaki drugi dan u 8 sati prije podne).

Nuspojave se mogu svesti na najmanju mjeru primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja (vidjeti dio 4.4).

Početno supresivno doziranje Medrol tableta može varirati, ovisno o bolesti koja se liječi. Početno doziranje se primjenjuje dok se ne postigne zadovoljavajući klinički odgovor, obično 3 - 7 dana u

slučaju reumatoidnih bolesti (osim kod akutnog reumatskog karditisa), alergijskih stanja koja zahvaćaju kožu ili respiratorni trakt te kod očnih bolesti. Ako u 7 dana nije postignut zadovoljavajući odgovor, potrebno je ponovno procijeniti slučaj zbog potvrde izvorne dijagnoze. Čim je postignut zadovoljavajući klinički odgovor, dnevnu dozu potrebno je postupno smanjivati ili čak prekinuti liječenje u slučaju akutnih stanja (sezonska astma, ekfolijativni dermatitis, akutne upale oka) ili smanjiti do minimalno učinkovite doze održavanja u slučaju kroničnih stanja (reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, bronhalna astma, atopični dermatitis). Kod kroničnih stanja, posebice kod reumatoidnog artritisa, važno je da se smanjenje doze od početne do doze održavanja postigne na klinički odgovarajući način. Preporučuje se smanjivanje doze za po 2 mg u razdoblju od 7 - 10 dana. Kortikosteroidna terapija održavanja u reumatoidnom artritisu treba biti na najnižoj mogućoj razini.

U terapiji svakog drugog dana, najmanja dnevna doza se udvostručuje i primjenjuje kao pojedinačna doza svako drugo jutro u 8 h. Doziranje ovisi o stanju koje se liječi i odgovoru bolesnika.

*Starije osobe:* liječenje starijih osoba, posebice dugotrajno, treba se planirati imajući na umu mnogo ozbiljnije posljedice uobičajenih nuspojava kortikosteroida u starijoj dobi, osobito osteoporozu, dijabetes, hipertenziju, osjetljivost na infekcije i stanjivanje kože (vidjeti dio 4.4).

*Pedijatrijska populacija:* općenito, doziranje u djece treba zasnivati na kliničkom odgovoru i ono ovisi o odluci liječnika. Liječenje treba ograničiti na najmanju dozu tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja. Ako je moguće, liječenje treba primijeniti kao pojedinačnu dozu svaki drugi dan (vidjeti dio 4.4).

Preporuke za doziranje:

Indikacije	Preporučena početna dnevna doza
Reumatoidni artritis: teški umjereno teški umjeren djeca	12 - 16 mg 8 - 12 mg 4 - 8 mg 4 - 8 mg
Sistemska dermatomiozitis	48 mg
Sistemska lupus eritematosus	20 - 100 mg
Akutna reumatska groznica	48 mg do normalizacije sedimentacije tijekom barem tjedan dana
Alergijska stanja	12 - 40 mg
Bronhalna astma	do 64 mg pojedinačna doza/svaki drugi dan, do maksimalno 100 mg
Očne bolesti	12 - 40 mg
Hematološki poremećaji i leukemije	16 - 100 mg
Maligni limfomi	16 - 100 mg
Ulcerozni kolitis	16 - 60 mg
Crohnova bolest	do 48 mg na dan u akutnoj epizodi
Transplantacija organa	do 3,6 mg/kg/dan
Plućna sarkoidoza	32 - 48 mg svaki drugi dan
Artritis "divovskih stanica" / reumatska polimijalgija	64 mg
Pemfigus	80 - 360 mg

### 4.3. Kontraindikacije

Medrol je kontraindiciran u bolesnika koji imaju:

- sustavne gljivične infekcije
- sustavne infekcije osim u slučaju kada se koriste specifični antiinfektivni lijekovi
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

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

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

1. Uputa za bolesnika nalazi se u pakiranju.
2. Nuspojave se mogu svesti na najmanju mjeru primjenom najniže učinkovite doze tijekom što kraćeg vremenskog razdoblja ili primjenom dnevne doze kao pojedinačne jutarnje doze, odnosno, gdje god je to moguće, u obliku pojedinačne jutarnje doze svakog drugog dana. U svrhu individualne titracije doze, potrebne su češće kontrole bolesnika (vidjeti dio 4.2).

#### **Imunosuprimirajuće djelovanje/povećana sklonost infekcijama**

Kortikosteroidi mogu maskirati pojedine simptome infekcije, a nove infekcije mogu se pojaviti tijekom njihove primjene. Supresija upalnog odgovora i imunoloških funkcija povećava osjetljivost na gljivične, virusne ili bakterijske infekcije kao i težinu tih infekcija. Klinička slika takvih infekcija može često biti atipična i može brzo dostići uznapredovali stadij prije same dijagnoze.

Osobe koje primaju lijekove koji suprimiraju imunološki sustav, sklonije su infekcijama u odnosu na zdrave pojedince. Vodene kozice i ospice, na primjer, mogu imati ozbiljnije ili čak fatalno djelovanje u neimune djece ili odraslih osoba koje uzimaju kortikosteroide.

Vodne kozice predstavljaju ozbiljan problem s obzirom na to da ova obično lakša bolest može biti fatalna u imunosuprimiranih bolesnika. Bolesnike (ili roditelje djece) koji nisu preboljeli vodene kozice potrebno je savjetovati da izbjegavaju bliski osobni kontakt s oboljelima od vodenih kozica ili herpes zostera, a u slučaju da su bili izloženi trebaju zatražiti hitnu medicinsku pomoć. U neimunih bolesnika koji su bili izloženi virusu, a dobivaju sustavne kortikosteroide ili su ih dobivali u prethodna tri mjeseca, potrebna je pasivna imunizacija imunoglobulinom virusa varičele / zostera (VZIG). Pasivnu imunizaciju treba primijeniti unutar 10 dana od kontakta s bolesnikom s vodenim kozicama. Ako je potvrđena dijagnoza vodenih kozica, bolest zahtijeva kontrolu liječnika specijaliste i hitno liječenje. Terapiju kortikosteroidima treba nastaviti, uz moguće povećanje doze.

Treba izbjegavati svako izlaganje ospicama. Ako se to dogodi, odmah treba zatražiti liječnički savjet. Može biti potrebna profilaksa normalnim intramuskularnim imunoglobulinom.

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva kontraindicirana je u bolesnika koji primaju imunosupresivne doze kortikosteroida (vidjeti dio 4.3).

Neživa ili inaktivirana cjepiva se mogu primjenjivati kod bolesnika koji primaju imunosupresivne doze kortikosteroida. Međutim, odgovor na takva cjepiva može biti smanjen.

Primjena Medrol tableta u aktivnoj tuberkulozi treba biti ograničena na slučajeve fulminantne ili diseminirane tuberkuloze, kada se kortikosteroidi primjenjuju u kombinaciji s antituberkuloticima. Ako su u bolesnika s latentnom tuberkulozom ili pozitivnim tuberkulinskim testom indicirani kortikosteroidi, neophodno je pažljivo praćenje zbog mogućnosti reaktivacije bolesti. U slučaju produljene kortikosteroidne terapije, ovi bolesnici moraju dobivati kemoprofilaksu.

U bolesnika koji primaju kortikosteroide, zabilježeni su slučajevi Kaposijevog sarkoma. Prekid liječenja kortikosteroidima može dovesti do remisije bolesti.

Uloga kortikosteroida u septičkom šoku nije do kraja definirana, ranija ispitivanja prikazuju i korisno i štetno djelovanje. Novija ispitivanja nadomjesnih kortikosteroida upućuju na korist u bolesnika sa septičkim šokom koji imaju adrenalnu insuficijenciju. Međutim, njihova rutinska primjena kod septičkog šoka se ne preporuča. Sustavni pregled kratkotrajne primjene visokih doza kortikosteroida ne podupire njihovu primjenu. Međutim, rezultati meta-analize i pregleda upućuju na mogućnost smanjene smrtnosti pri dužoj primjeni (5-11 dana) niskih doza kortikosteroida.

### **Djelovanje na imunološki sustav**

Zbog pojave rijetkih slučajeva kožnih reakcija i anafilaktičkih/anafilakoidnih reakcija u bolesnika koji primaju kortikosteroidnu terapiju, potrebno je primijeniti odgovarajuće mjere opreza prije uporabe, posebice ako bolesnik ima alergiju na lijekove u osobnoj anamnezi.

Ovaj lijek sadrži laktozu proizvedenu iz kravljeg mlijeka. Nužan je oprez u bolesnika s poznatom preosjetljivošću ili sumnjom na preosjetljivost na kravlje mlijeko, njegove sastojke ili druge mliječne proizvode jer ovaj lijek može sadržavati sastojke mlijeka u tragovima.

### **Djelovanje na endokrini sustav**

U bolesnika koji dugotrajno primjenjuju kortikosteroide, potrebna je pažljiva klinička procjena o potrebi povišenja doze kortikosteroida prije, tijekom i nakon stresne situacije (npr. operativnog zahvata) temeljem prethodne doze i trajanja liječenja te vrste i trajanja operativnog zahvata.

Tijekom dugotrajne terapije razvija se kortikalna atrofija nadbubrežnih žlijezda koja može perzistirati mjesecima nakon prekida terapije. U bolesnika koji su dobivali veće doze sustavnih kortikosteroida od fizioloških (otprilike 6 mg metilprednizolona) dulje od tri tjedna, terapija se ne smije naglo prekinuti. Način smanjenja doze ovisi uglavnom o vrsti bolesti i vjerojatnosti relapsa kao posljedice smanjenja doze sustavnih kortikosteroida. Tijekom tog razdoblja potrebna je klinička procjena bolesti. Ukoliko relaps bolesti nije vjerojatan tijekom razdoblja smanjivanja doze, ali postoje dvojbe u vezi supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, doza sustavnih kortikosteroida može se brzo smanjiti na fiziološke doze. Nakon što se postigne dnevna doza od 6 mg metilprednizolona, smanjenje doze treba biti sporije, kako bi se omogućilo ponovno uspostavljanje osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Nagli prekid terapije sustavnim kortikosteroidima, koja je trajala do najviše 3 tjedna, prihvatljiv je ukoliko se smatra da nije vjerojatan relaps bolesti. Nagli prekid terapije dozama do 32 mg metilprednizolona na dan tijekom 3 tjedna u većine bolesnika vjerojatno neće dovesti do klinički relevantne supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Postepeni prekid sustavne terapije kortikosteroidima treba razmotriti u sljedećim skupinama bolesnika, čak i nakon terapije koja je trajala 3 tjedna ili manje:

- Bolesnici kod kojih se ponavljala terapija sustavnim kortikosteroidima, osobito ako su terapije trajale dulje od 3 tjedna
- Ako je propisana kratkotrajna terapija unutar godine dana od prekida dugotrajne terapije (mjeseci ili godine)
- Bolesnici koji imaju druge rizike za adrenokortikalnu insuficijenciju, osim egzogene terapije kortikosteroidima
- Bolesnici koji dobivaju doze sustavnih kortikosteroida veće od 32 mg metilprednizolona na dan
- Bolesnici koji ponavljano uzimaju doze navečer.

S obzirom na to da izlučivanje mineralokortikoida može biti smanjeno, istodobno se moraju primjenjivati soli i/ili mineralokortikoidi.

Steroidni sindrom ustezanja, naizgled nevezani za adrenokortikalnu insuficijenciju, mogu se također pojaviti naglim prekidom primjene glukokortikoida. Ovaj sindrom uključuje simptome kao što su: anoreksija, mučnina, povraćanje, letargija, glavobolja, groznica, bolovi u zglobovima, ljuštenje kože, mijalgija, gubitak tjelesne težine i/ili hipotenzija. Smatra se da su ovi simptomi više posljedica nagle promjene glukokortikoidne koncentracije, nego niske razine kortikosteroida.

Glukokortikoidi mogu izazvati ili pogoršati Cushingov sindrom te se stoga moraju izbjegavati u bolesnika s Cushingovom bolešću.

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika s hipotireozom te je potrebno redovno nadziranje bolesnika.

Povezana adrenalna insuficijencija može trajati mjesecima nakon prestanka liječenja, stoga bi se u bilo kojoj situaciji pojave stresa u tom periodu trebalo ponovo uspostaviti hormonalno liječenje.

### **Poremećaji metabolizma i prehrane**

Kortikosteroidi, uključujući metilprednizolon, mogu povisiti razinu šećera u krvi, pogoršati već postojeći dijabetes, i predisponirati bolesnike na dugotrajnom liječenju kortikosteroidima na dijabetes mellitus.

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika s dijabetesom (ili onima s obiteljskom anamnezom) te je potrebno redovno nadziranje bolesnika.

### **Psihijatrijsko djelovanje**

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

Bolesnike i/ili njegovatelje treba upozoriti na moguće ozbiljne psihijatrijske nuspojave sa steroidima za sustavnu primjenu (vidjeti dio 4.8). Simptomi se tipično javljaju unutar nekoliko dana ili tjedana od početka liječenja. Rizik može biti veći kod visokih doza/sustavne izloženosti (vidjeti dio 4.5), premda se, obzirom na razinu doze ne može predvidjeti nastup, tip, ozbiljnost ili trajanje reakcija. Većina reakcija povlači se nakon smanjenja ili prekida doze, iako može biti potrebno specifično liječenje. Bolesnike/njegovatelje treba poticati da zatraže medicinsku pomoć ako se razviju zabrinjavajući psihološki problemi, osobito ako se sumnja na depresiju ili suicidalne misli. Bolesnike/njegovatelje treba upozoriti na moguće psihijatrijske poremećaje koji se mogu javiti za vrijeme ili neposredno nakon smanjenja doze/prekida primjene sustavnih steroida, premda takve reakcije nisu učestalo zabilježene.

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika s postojećim ili poremećajima ponašanja u osobnoj ili obiteljskoj (u prvih rođaka). To uključuje depresiju ili manično-depresivne epizode i prethodnu psihozu povezanu s primjenom steroida.

### **Djelovanje na živčani sustav**

Kortikosteroidi se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika s epileptičkim poremećajima i u bolesnika s mijastenijom gravis (vidjeti dio Djelovanje na mišićni sustav) te je potrebno češće pratiti takve bolesnike.

Prijavljeni su slučajevi epiduralne lipomatoze, uglavnom u bolesnika koji su uzimali kortikosteroide u visokim dozama kroz duže vremensko razdoblje.

### **Djelovanje na oči**

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika s glaukomom (ili pri glaukomu u obiteljskoj anamnezi) i okularnim herpes simplexom, obzirom da postoji rizik od perforacije rožnice te je potrebno redovno nadziranje bolesnika.

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.

Produljeno korištenje kortikosteroida može dovesti do stražnje subkapsularne katarakate i nuklearne katarakate (posebice u djece), egzoftalmusa ili povišenog intraokularnog tlaka, koji može dovesti do glaukoma i mogućeg oštećenja vidnog živca.

Također se mogu pojačati sekundarne gljivične i viralne infekcije oka u bolesnika koji primaju glukokortikoide.

### **Djelovanje na srce**

Nuspojave glukokortikoida na kardiovaskularni sustav, kao što su dislipidemija i hipertenzija, mogu predisponirati liječene bolesnike koji već imaju kardiovaskularne faktore rizika prema dodatnim kardiovaskularnim komplikacijama kod dugotrajne primjene visokih doza. Sukladno tome, kortikosteroidi se trebaju koristiti razumno u takvih bolesnika te se mora obratiti pažnja na promjenu rizika i ako je potrebno uvesti dodatno kardiološko praćenje. Niska doza i primjena doze svaki drugi dan mogu smanjiti pojavu komplikacija tijekom kortikosteroidnog liječenja.

Sistemske kortikosteroide treba primjenjivati uz oprez te samo ako je prijeko potrebno, u slučajevima kongestivnog zatajivanja srca.

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika s nedavnim infarktom miokarda (zabilježena je ruptura miokarda) te je potrebno redovno nadziranje bolesnika.

Oprez je potreban u bolesnika koji primaju kardioaktivne lijekove kao što je digoksin, obzirom na poremećaj elektrolita/gubitak kalija, izazvan steroidom (vidjeti dio 4.8).

### **Djelovanje na krvne žile**

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika sa sljedećim stanjima te je potreban redoviti nadzor bolesnika:

Hipertenzija

Predispozicija za tromboflebitis

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.

### **Djelovanje na probavni sustav**

Visoke doze kortikosteroida mogu izazvati akutni pankreatitis.

Terapija glukokortikoidima može prikriti peritonitis ili druge znakove ili simptome povezane s gastrointestinalnim poremećajima kao što su perforacija, opstrukcija ili pankreatitis.

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika sa sljedećim stanjima te je potreban redoviti nadzor bolesnika:

Ulceracija želuca

Svježa intestinalna anastomoza

Apsces ili druge piogene infekcije

Ulcerativni kolitis

Divertikulitis

Potreban je oprez kod primjene metilprednizolona u bolesnika s faktorima rizika za razvoj peptičkog ulkusa, osobito ako se liječenje provodi visokim dozama kroz dulje vremensko razdoblje.

Glukokortikoidna terapija može prikriti simptome peptičkog ulkusa te se perforacije ili krvarenja mogu pojaviti bez simptomatske boli. U kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (eng. nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), rizik za razvoj gastrointestinalnih ulkusa je povećan.

### **Djelovanje na jetru i žuč**

Rijetko su prijavljeni poremećaji jetre i žuči, u većini slučajeva reverzibilni nakon povlačenja terapije. Stoga je potrebno odgovarajuće praćenje.

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika sa zatajenjem jetre ili cirozom te je potrebno redovno nadziranje bolesnika.

### **Djelovanje na mišićno-koštani sustav**

Akutna miopatija je zabilježena pri visokim dozama kortikosteroida, najčešće u bolesnika s poremećajem neuromuskularne transmisije (npr. mijastenija gravis) ili u bolesnika koji istovremeno primaju antikolinergike, kao što su neuromuskularni blokatori (npr. pankuronij).

Akutna miopatija je generalizirana, može uključivati očne i dišne mišiće te može izazvati kvadriparezu. Može se javiti povišena razina kreatinin kinaze. Kliničko poboljšanje ili oporavak nakon prekida primjene kortikosteroida može se očekivati unutar nekoliko tjedana do godina.

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika s osteoporozom (postmenopausalne žene imaju najveći rizik) te je potrebno redovno nadziranje bolesnika.

### **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava**

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika s renalnom insuficijencijom te je potrebno redovno nadziranje bolesnika.

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

### **Ozljede, trovanje i komplikacije uslijed postupaka**

Kortikosteroidi za sistemsku primjenu nisu indicirani te se stoga ne smiju koristiti za liječenje traumatičnih 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**

Nuspojave se mogu svesti na najmanju moguću mjeru korištenjem najmanje djelotvorne doze, kroz najkraće razdoblje te uz primjenu dnevnog režima kao jednokratna jutarnja doza ili kad god je to moguće kao jednokratna jutarnja doza svaki drugi dan. Potreban je učestali nadzor bolesnika kako bi se doza odgovarajuće titrirala, obzirom na aktivnost bolesti (vidjeti dio 4.2).

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).

Acetilsalicilatnu kiselinu i nesteroidne protuupalne lijekove potrebno je uzimati pažljivo pri istovremenoj primjeni s kortikosteroidima (vidjeti dio 4.5).

Stanje feokromocitomske krize, koje može imati fatalan ishod, prijavljeno je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroidi se smiju primjenjivati u bolesnika sa suspektnim feokromocitomom ili utvrđenim feokromocitomom samo nakon evaluacije koristi i rizika.

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 kemoterapeutcima. 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 mogu uzrokovati zaostatak u rastu tijekom dojenačke dobi, djetinjstva i adolescencije koji može biti ireverzibilan. Liječenje treba ograničiti na najmanju dozu i najkraće moguće razdoblje. U svrhu smanjenja supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i zaostatka rasta, gdje god je to moguće treba primijeniti pojedinačnu dozu lijeka svaki drugi dan.

Novorođenčad i djeca na dugotrajnoj kortikosteroidnoj terapiji posebno su izloženi riziku povišenog intrakranijalnog tlaka.

Visoke doze kortikosteroida mogu izazvati pankreatitis u djece.

### *Primjena u starijih bolesnika*

Najčešće nuspojave sustavnih kortikosteroida mogu biti povezane s ozbiljnijim posljedicama u starijoj dobi, posebice s osteoporozom, hipertenzijom, hipokalijemijom, dijabetesom, osjetljivošću prema infekcijama i stanjivanju kože. U svrhu izbjegavanja po život opasnih reakcija, zahtijeva se kontinuiran klinički nadzor.

### **Upozorenja vezana uz sastav lijeka**

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metilprednizolon je supstrat enzimskog sustava citokrom P450 (CYP) te se u najvećoj mjeri metabolizira putem CYP3A4 enzima. CYP3A4 je dominantni enzim najveće CYP potporodice u jetri u odraslih ljudi. On katalizira 6 $\beta$ -hidroksilaciju steroida, esencijalnu metaboličku reakciju fazu I za endogene i sintetske kortikosteroide. Mnoge druge tvari su također supstrati CYP3A4, od kojih neke (i drugi lijekovi) mijenjaju metabolizam glukokortikoida indukcijom ili inhibicijom CYP3A4 enzima.

<b>Klasa ili tip lijeka - LIJEK ili djelatna tvar</b>	<b>Interakcija</b>	<b>Djelovanje</b>
Antibiotik, antituberkulotik - RIFAMPICIN - RIFABUTIN	CYP3A4 induktor	CYP3A4 INDUKTORI – Lijekovi koji induciraju CYP3A4 aktivnost općenito povećavaju hepatski klirens, što utječe na smanjenje koncentracije lijekova – CYP3A4 supstrata u plazmi. Istovremena primjena može zahtijevati povećanje doze metilprednizolona kako bi se postigao željeni rezultat.
Antikonvulzivi - FENOARBITAL - FENITON - PRIMIDON		

Antikonvulzivi - KARBAMAZEPIN	CYP3A4 induktor (i supstrat)	CYP3A4 INDUKTORI – vidjeti gore CYP3A4 SUPSTRATI – Prisutnost drugog CYP3A4 supstrata može utjecati na hepatski klirens metilprednisolona te je potrebno prilagoditi doziranje. Moguće je da se nuspojave povezane s primjenom samog lijeka vjerojatnije jave prilikom istovremene primjene.
Makrolidni antibiotici - TROLEANDOMICIN - SOK OD GREJPA	CYP3A4 inhibitor	CYP3A4 INHIBITORI – Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4 aktivnost općenito smanjuju hepatski klirens i povećavaju koncentraciju CYP3A4 supstrata u plazmi, kao što je metilprednizolon. U prisutnosti CYP3A4 inhibitora, dozu metilprednizolona treba titrirati kako bi se izbjegla toksičnost steroidima.
Antagonisti kalcija - MIBEFRADIL		
Antagonisti histaminskih H <sub>2</sub> receptora - CIMETIDIN		
Antibakterijski lijek - IZONIAZID		
Antiemetik - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4 inhibitor (i supstrat)	CYP3A4 INHIBITORI – vidjeti gore CYP3A4 SUPSTRATI – Prisutnost drugog CYP3A4 supstrata može utjecati na hepatski klirens metilprednizolona uz potrebu odgovarajuće prilagodbe doziranja. Moguće je da se nuspojave povezane s primjenom samog lijeka vjerojatnije jave prilikom istovremene primjene. (1) Međusobna inhibicija metabolizma javlja se kod istovremene primjene ciklosporina s
Antifungici - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL		
Blokatori kalcijevih kanala - DILTIAZEM		
(Oralni) kontraceptivi - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRON		
Imunosupresivi - CIKLOSPORIN (1)		
Makrolidni antibiotici - KLARITROMICIN - ERITROMICIN		

<p>Antiviralni lijekovi - INHIBITORI HIV- PROTEAZE (2) (3)</p>		<p>metilprednizolonom, koji može povisiti koncentracije jednog ili obaju lijeka u plazmi. Stoga, moguće je da se nuspojava povezana s primjenom samo jednog lijeka javi češće pri istovremenoj primjeni. (2) Inhibitori proteaze, kao što su indinavir i ritonavir, mogu povisiti koncentraciju kortikosteroida u plazmi. (3) Kortikosteroidi mogu inducirati metabolizam inhibitora HIV-proteaze i pri tome smanjiti njihovu koncentraciju u plazmi.</p>
<p>Lijek koji potiče farmakokinetiku -KOBICISTAT</p>	<p>CYP inhibitor</p>	
<p>Imunosupresivi - CIKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS</p>	<p>CYP3A4 supstrat</p>	<p>CYP3A4 SUPSTRATI – Prisutnost drugog CYP3A4 supstrata može imati utjecaj na hepatski klirens metilprednizolona uz odgovarajuću prilagodbu doziranja. Moguće je da se nuspojave povezane s primjenom samog lijeka vjerojatnije jave prilikom istovremene primjene.</p>
<p>Nesteroidni protuupalni lijekovi (4) - visoke doze ACETILSALICILATNE KISELINE (5)</p>	<p>Ne-CYP3A4-posredovano djelovanje</p>	<p>(4) ) Moguće su češće pojave gastrointestinalnog krvarenja i čireva kada se kortikosteroidi primjenjuju s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIDs eng.). (5) Metilprednizolon može povećati klirens visokih doza acetilsalicilatne kiseline, što može dovesti do smanjenja razine salicilata u serumu. Prekid liječenja metilprednizolonom može dovesti do povećanja razine salicilata u serumu pri čemu može nastati salicilatna toksičnost.</p>
<p>Antikolinergici (6) - NEUROMUSKULARNI BLOKATORI (7)</p>		<p>(6) Prijavljen je slučaj akutne miopatije pri istovremenoj primjeni visokih doza kortikosteroida i antikolinergika, kao što su neuromuskularni blokatori (vidjeti dio 4.4. Djelovanje na</p>

		mišićni sustav). (7) Prijavljen je antagonizam djelovanja neuromuskularne blokade pankuronija i vekuronija u bolesnika koji su uzimali kortikosteroide. Ovaj učinak se može očekivati sa svim kompetitivnim neuromuskularnim blokatorima.
Antikolinesteraze		Steroidi mogu reducirati djelovanje antikolinesteraza u mijasteniji gravis.
Antidijabetici		Kortikosteroidi mogu povećati koncentraciju glukoze u krvi, stoga će možda biti potrebno prilagoditi dozu antidijabetika.
Antikoagulansi (oralni)		Djelotvornost kumarinskih antikoagulansa može se povećati pri istovremenom liječenju kortikosteroidima uz pažljivi nadzor INR-a ili protrombinskog vremena, kako bi se spriječilo spontano krvarenje.
Lijekovi za smanjenje razine kalija		Kada se kortikosteoidi primjenjuju istovremeno s lijekovima koji smanjuju razinu kalija (npr. diureticima), potreban je poseban nadzor bolesnika zbog mogućeg razvoja hipokalijemije. Također postoji rizik od hipokalijemije kod istovremene primjene kortikosteroida s lijekovima amfotericin B, ksanteni ili beta2-agonisti.
Inhibitori aromataze - AMINOGLUTETIMID		Adrenalna supresija izazvana aminoglutetimidom može pogoršati endokrine promjene uzrokovane dugotrajnom glukokortikoidnom terapijom.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Sposobnost kortikosteroida da prolaze kroz placentu varira između pojedinačnih lijekova, međutim, metilprednizolon prolazi placentu.

Primjena kortikosteroida u životinja tijekom trudnoće može uzrokovati abnormalnosti fetalnog razvoja uključujući rascjep nepca, zastoj intrauterinog rasta, promijenjen rast i razvoj mozga. Nema dokaza da kortikosteroidi rezultiraju povećanom incidencijom kongenitalnih abnormalnosti poput rascjepa nepca u ljudi, međutim, dugotrajna ili ponavljana primjena kortikosteroida tijekom trudnoće može povećati rizik od sporijeg intrauterinog rasta.

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

Potrebno je pažljivo pratiti i procijeniti znakove adrenalne insuficijencije u novorođenčadi čije su majke dobivale znatne doze kortikosteroida za vrijeme trudnoće. Hipoadrenalizam se teoretski može dogoditi u novorođenčeta nakon prenatalnog izlaganja kortikosteroidima, ali obično spontano nestane nakon rođenja i rijetko je klinički značajan.

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

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

#### Dojenje

Kortikosteroidi se izlučuju u malim količinama u majčinom mlijeku, međutim, doze do 40 mg metilprednizolona dnevno vjerojatno neće uzrokovati systemske učinke u dojenčeta. Dojenčad majki koje uzimaju više doze od 40 mg metilprednizolona mogu imati određen stupanj adrenalne supresije. Ovaj lijek treba primjenjivati tijekom dojenja samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za majku i dojenče.

#### Plodnost

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

### 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

MedDRA Organski sustav	Učestalost†	Nuspojave
<i>Infekcije i infestacije</i>	<i>Često</i>	Infekcija (uključujući povećanu osjetljivost i ozbiljnost infekcija sa supresijom kliničkih simptoma i znakova)
	<i>Nepoznato</i>	Oportunističke infekcije, povratak latentne tuberkuloze, peritonitis†
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	<i>Nepoznato</i>	Kaposijev sarkom
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Nepoznato</i>	Leukocitoza
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	<i>Nepoznato</i>	Preosjetljivost na lijek, anafilaktičke reakcije, anafilaktoidne reakcije
<i>Endokrini poremećaji</i>	<i>Često</i>	Kušingoidni izgled
	<i>Nepoznato</i>	Supresija hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	<b>Često</b>	Nakupljanje natrija; nakupljanje tekućine
	<b>Nepoznato</b>	Hipokalemička alkalozia; metabolička acidoza; poremećaj tolerancije na glukozu; povišeni zahtjevi za inzulin ili oralne antidijetike; lipomatoza, povećan apetit (koji može dovesti do povećanja tjelesne mase), epiduralna lipomatoza, dislipidemija
<b>Psijatrijski poremećaji</b>	<b>Često</b>	Poremećaj ponašanja (uključujući depresivno i euforično raspoloženje)
	<b>Nepoznato</b>	Psijotični poremećaj (uključujući maniju, deluziju, halucinacije i shizofreniju); psijotično ponašanje; poremećaj ponašanja (uključujući labilnost, ovisnost o lijekovima, suicidalne misli); mentalni poremećaj, promjena osobnosti; promjene raspoloženja, konfuzije, neprirodno ponašanje, anksioznost, nesanica, razdražljivost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	<b>Nepoznato</b>	Povišen intrakranijalni tlak (s papiloedemom [benigna interkranijalna hipertenzija]); napadaji; amnezija, kognitivni poremećaj; omaglica; glavobolja
<b>Poremećaji oka</b>	<b>Često</b>	Katarakta
	<b>Rijetko</b>	Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)
	<b>Nepoznato</b>	Glaukom, egzofthalmus, stanjivanje rožnice; stanjivanje bjeloočnice, korioetinoopatija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	<b>Nepoznato</b>	Vrtoglavica
<b>Srčani poremećaji</b>	<b>Nepoznato</b>	Kongestivno zatajivanje srca (u osjetljivih bolesnika), ruptura miokarda nakon infarkta miokarda
<b>Krvožilni poremećaji</b>	<b>Često</b>	Hipertenzija
	<b>Nepoznato</b>	Hipotenzija, arterijska embolija, trombotički događaji
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	<b>Nepoznato</b>	Štucavica, plućna embolija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	<b>Često</b>	Ulceracije u želucu (uz moguće perforacije i krvarenja)
	<b>Nepoznato</b>	Intestinalne perforacije; krvarenje iz želuca; pankreatitis; ulcerativni ezofagitis; abdominalna distenzija; ezofagitis; bol u abdomenu; dijareja; dispepsija, mučnina
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	<b>Nepoznato</b>	Hepatitis, povišene vrijednosti jetrenih enzima (povećanje razine alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST))
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<b>Često</b>	Atrofija kože, akne
	<b>Nepoznato</b>	Eritem; angioedem; svrbež; urtikarija ekhimoza, petehije; osip; hirzutizam, hiperhidroza; strije, teleangiektazija
<b>Poremećaji mišićnog sustava i vezivnog tkiva</b>	<b>Često</b>	Mišićna slabost, poremećaj u rastu
	<b>Nepoznato</b>	Patološki lomovi; osteonekroza; atrofija mišića; neuropatska artropatija; miopatija; osteoporoza; artralgiya; mijalgija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	<b>Nepoznato</b>	Poremećaji menstruacije
<b>Opći poremećaji i reakcije na</b>	<b>Često</b>	Otežano cijeljenje rana

<i>mjestu primjene</i>	<i>Nepoznato</i>	Umor, pobolijevanje, periferni edem, Simptomi ustezanja: prebrzo smanjenje doze kortikosteroida nakon produljenog liječenja može dovesti do akutne adrenalne insuficijencije, hipotenzije i smrti (vidjeti dio 4.4)
<i>Pretrage</i>	<i>Često</i>	Snižena razina kalija u krvi
	<i>Nepoznato</i>	Povišen intraokularni tlak, smanjena tolerancija ugljikohidrata; povišena razina alkalne fosfataze u krvi; povišena razina kalcija u urinu; povišena razina ureje u krvi; supresija reakcija na kožne testove*
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	<i>Nepoznato</i>	Ruptura tetive; kompresijski prijelom kralježnice.

\*Nije standardni pojam rječnika MedDRA

† Peritonitis može biti primarni pojavni znak ili simptom gastrointestinalnog poremećaja kao što je perforacija, opstrukcija ili pankreatitis (vidjeti dio 4.4).

‡ često ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); nepoznato (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka)

Incidencija očekivanih nuspojava povezanih s uporabom kortikosteroida, uključujući supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda korelira s relativnom snagom lijeka, doziranjem, vremenom primjene i trajanjem terapije (vidjeti dio 4.4).

#### 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

## 4.9. Predoziranje

Primjenu metilprednizolona ne bi trebalo naglo prekinuti već smanjivati tijekom određenog vremenskog razdoblja. Treba također poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se ublažili simptomi bilo koje nuspojave koji se mogu pojaviti. Kortikosteroide je ponekad potrebno primijeniti kod povreda i tokom dvije godine nakon predoziranja.

Ne postoji klinički sindrom akutnog predoziranja Medrol tabletama. Metilprednizolon se može ukloniti dijalizom. Rijetko su zabilježeni slučajevi akutne toksičnosti i/ili smrti uslijed predoziranja glukokortikoidima. U slučaju predoziranja nema specifičnog antidota; liječenje je suportivno i simptomatsko. Metilprednizolon se može ukloniti hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Kortikosteroidi za sustavnu primjenu, Glukokortikoidi  
ATK oznaka: H02AB04

Metilprednizolon je sintetski glukokortikoid i metil derivat prednizolona.

Metilprednizolon je snažni kortikosteroid s kapacitetom potpune inhibicije imunološkog sustava.

Glukokortikoidi djeluju primarno vežući se na unutarstanične receptore i aktivirajući ih. Aktivirani glukokortikoidni receptori vežu se na promotore DNK (koji mogu aktivirati ili inhibirati transkripciju) i aktivirati faktore transkripcije, utječući na inaktivaciju gena putem deacetilacije histona.

Nakon primjene kortikosteroida, dolazi do odgode kliničkog djelovanja od nekoliko sati, koje nastaje zbog promjena u ekspresiji gena. Ostali utjecaji, koji nisu povezani s ekspresijom gena, mogu nastupiti odmah.

Kortikosteroidi utječu na bubreg i ravnotežu tekućine i elektrolita, metabolizam lipida, proteina i ugljikohidrata, skeletne mišiće, kardiovaskularni sustav, imunološki sustav, živčani i endokrini sustav. Kortikosteroidi su također kritični u održavanju funkcije za vrijeme stresa.

Metilprednizolon je potentan protuupalni steroid. Ima veće protuupalno djelovanje nego prednizolon i manji utjecaj od prednizolona na zadržavanje natrija i vode u organizmu.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika metilprednizolona je linearna, neovisno o putu primjene.

### Apsorpcija

Metilprednizolon se brzo apsorbira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi zdravih odraslih osoba po peroralnoj primjeni nakon približno 1,5 do 2,3 sata u svim dozama. Apsolutna bioraspodjeljivost metilprednizolona nakon peroralne primjene je općenito visoka (82% do 89%) u zdravih osoba.

### Distribucija

Metilprednizolon se raspodjeljuje u velikoj mjeri u tkiva, prelazi krvno-moždanu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko. Njegov prividni volumen distribucije je otprilike 1,4 l/kg. Vežanje metilprednizolona na bjelančevine plazme iznosi oko 77%.

### Biotransformacija

Kortikosteroidi se u najvećoj mjeri biotransformiraju u jetri, ali i u bubrezima te se izlučuju putem urina. U ljudi, metilprednizolon se metabolizira u jetri do nedjelatnih metabolita; najvažniji su 20 $\alpha$ -hidroksimetilprednizolon i 20 $\beta$ -hidroksimetilprednizolon. Metabolizam se u jetri odvija najvećim dijelom putem CYP3A4 enzima (za listu interakcija obzirom na CYP3A4-posredovani metabolizam, vidjeti dio 4.5). Metilprednizolon, kao mnogi CYP3A4 supstrati, može biti supstrat za ABC prijenos proteina p-glikoproteina, što utječe na raspodjelu u tkiva i interakciju s drugim lijekovima.

### Eliminacija

Kod zatajenja bubrega nije potrebo prilagođavanje doze.

Metilprednizolon se može ukloniti hemodijalizom. Srednje vrijeme polueliminacije ukupnog metilprednizolona je u rasponu od 1,8 do 5,2 sata. Ukupni klirens je otprilike 5 do 6 ml/min/kg.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na neočekivane rizike na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Toksičnosti zabilježene u ispitivanjima ponovljenih doza bile su one koje se očekuju kod kontinuiranog izlaganja egzogenim adrenokortikalnim steroidima.

### Karcinogenost:

Metilprednizolon nije bio službeno evaluiran u ispitivanjima karcinogenosti.

### Mutagenost:

Metilprednizolon nije službeno ocijenjen u ispitivanjima genotoksičnosti. U ispitivanjima strukturno sličnih analoga u ograničenim studijama na bakterijama i stanicama sisavaca nije bilo dokaza o genotoksičnom/mutagenom potencijalu.

### Reproduktivna toksičnost:

Metilprednizolon nije službeno procijenjen u ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti.



U ispitivanjima drugih glukokortikoida na životinjama zabilježena je smanjena plodnost, smanjen broj implantacija i živih fetusa, povećana incidencija malformacija (rascjep nepca, kardiovaskularne malformacije), embriofetalna smrtnost i intrauterini zastoj rasta.

Pokazalo se da su kortikosteroidi teratogeni u puno vrsta životinja kada su se primjenivali u dozama ekvivalentnima, sličnima ili manjima od onih u ljudi: povećana učestalost kardiovaskularnih malformacija i smanjene tjelesne težine kod mladunčadi štakorica liječenih metilprednizolonom, visoka učestalost smrti fetusa i različite anomalije središnjeg živčanog sustava i kostura.

Klinički značaj ovih podataka nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Medrol 4 mg tablete

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
saharoza  
kalcijev stearat

#### Medrol 16 mg i Medrol 32 mg tablete

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
parafin, tekući  
saharoza  
kalcijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

Medrol 4 mg tablete: 3 godine.  
Medrol 16 mg tablete: 5 godina.  
Medrol 32 mg tablete: 3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Medrol 4 mg tablete: 30 tableta u plastičnoj HDPE bočici s polipropilenskim sigurnosnim čepom za djecu.

Medrol 16 mg tablete: 50 (5x10) tableta u (PVC/Al) blister pakiranju.

Medrol 32 mg: tablete 20 (2x10) tableta u (PVC/Al) blister pakiranju.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PFIZER CROATIA d.o.o.

Slavonska avenija 6  
10000 Zagreb

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Medrol 4 mg tablete: HR-H-371675611  
Medrol 16 mg tablete: HR-H-123990428  
Medrol 32 mg tablete: HR-H-251851390

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: lipanj 1994.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. srpnja 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

30. listopad 2023.