

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPO-MEDROL, 40 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 40 mg metyloprednizolonu octanu (*Methylprednisoloni acetat*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Biała zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glikokortykosteroidy powinny być stosowane jedynie w terapii objawowej, oprócz przypadków zaburzeń endokrynologicznych, kiedy są stosowane jako leczenie substytucyjne.

A. Podanie domięśniowe

W przypadku, kiedy leczenie doustne nie może być zastosowane, metyloprednizolonu octan podawany domięśniowo stosuje się w wymienionych poniżej wskazaniach.

Zaburzenia endokrynologiczne

Pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy (hydrokortyzon lub kortyzon są lekami z wyboru; w razie konieczności syntetyczne analogi mogą być stosowane jednocześnie z mineralokortykosteroidami; u niemowląt i dzieci uzupełniające podawanie mineralokortykosteroidów jest szczególnie istotne).

Ostra niedoczynność kory nadnerczy (hydrokortyzon lub kortyzon są lekami z wyboru; leczenie uzupełniające mineralokortykosteroidami może być konieczne, szczególnie w przypadku stosowania syntetycznych analogów).

- Pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy.
- Ostra niedoczynność kory nadnerczy.
- Wrodzony przerost nadnerczy.
- Hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej.
- Nieropne zapalenia tarczycy.

Choroby reumatyczne

Leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania (w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia) w przebiegu:

- pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów
- zapalenia nadkłykcia
- zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów

- ostrego nieswoistego zapalenia pochewki ścięgna
- reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów (w niektórych przypadkach może być wymagane podawanie małych dawek jako leczenie podtrzymujące)
- łuszczycowego zapalenia stawów
- ostrego dnawego zapalenia stawów
- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- ostrego i podostrego zapalenia kaletki maziowej

Układowe choroby tkanki łącznej

W okresie zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące w przebiegu:

- tocznia rumieniowatego układowego
- układowego zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego
- ostrego reumatycznego zapalenia mięśnia sercowego

Choroby dermatologiczne

- pęcherzyca
- pęcherzowe opryszczkowe zapalenie skóry
- ciężka odmiana rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa-Johnsona)
- ciężka postać łojotokowego zapalenia skóry
- złuszczające zapalenie skóry
- ziarniniak grzybiasty
- ciężka postać łuszczycy

Choroby alergiczne

Leczenie ciężkich lub uniemożliwiających normalne funkcjonowanie chorób alergicznych, w przypadku, kiedy tradycyjne metody leczenia są nieskuteczne:

- astma oskrzelowa
- reakcja nadwrażliwości na leki
- wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry)
- reakcje pokrzywkowe po transfuzji
- atopowe zapalenie skóry
- ostry nietowarzyszący infekcji obrzęk krtani (lekiem pierwszego wyboru jest adrenalina)
- choroba posurowicza

Choroby oczu

Ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne obejmujące oko i jego przydatki, takie jak:

- półpasiec oczny
- reakcja nadwrażliwości na leki
- zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego
- zapalenie w obrębie przedniego odcinka oka
- zapalenie naczyń i siatkówki
- alergiczne zapalenie spojówek
- rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka
- alergiczne brzeżne owrzodzenia rogówki
- zapalenie nerwu wzrokowego
- zapalenie rogówki

Choroby przewodu pokarmowego

Wspomagająco w ostrej fazie, w przebiegu:

- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (leczenie układowe)
- choroby Crohna (leczenie układowe)

Choroby układu oddechowego

- piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc, jednocześnie z odpowiednim chemioterapeutycznym leczeniem przeciwgruźliczym
- objawowa sarkoidoza płuc
- beryloza (pylica berylowa)
- zespół Loefflera niepoddający się leczeniu innymi produktami leczniczymi
- zachłystowe zapalenie płuc

Choroby krwi

- wtórna małopłytkowość u dorosłych
- niedobór erytroblastów w szpiku (erytroblastopenia)
- nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna
- wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna

Choroby nowotworowe

Leczenie paliatywne:

- białaczki i chłoniaków u dorosłych
- ostrej białaczki u dzieci

Obrzęki

W celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii (białkomoczu) w zespole nerczycowym:

- bez mocznicy
- idiopatycznym
- w przebiegu tocznia rumieniowatego

Inne

- Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych przy obecności bloku podpajęczynówkowego lub w sytuacji zagrożenia blokiem podpajęczynówkowym z odpowiednim leczeniem przeciwgruźliczym.
- Włośnica z zajęciem układu nerwowego lub mięśnia sercowego.

B. Podanie dostawowe Podanie do kaletki maziowej Podanie okołostawowe

Metylprednizolonu octan jest wskazany do krótkotrwałego podawania, jako terapia uzupełniająca w:

- zapaleniu błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów
- zapaleniu nadkłykcia
- reumatoidalnym zapaleniu stawów
- ostrym nieswoistym zapaleniu pochewki ścięgna
- ostrym i podostrym zapaleniu kaletki maziowej
- pourazowej chorobie zwyrodnieniowej stawów
- ostrym dnawym zapaleniu stawów

C. Podanie na zmianę chorobową

Metylprednizolonu octan jest wskazany do iniekcji bezpośrednio do zmian chorobowych w następujących stanach:

- keloidy
- ograniczone miejscowo, przerostowe, nacieknięte, zapalne zmiany w przebiegu:
 - liszaja płaskiego
 - łuszczycy plackowatej
 - ziarniniaka obrączkowego

- przewlekłego liszaja prostego (ograniczonego neurodermitu)
- toczeń rumieniowaty krążkowy (ogniskowy)
- łysienie plackowate
- obumieranie tłuszczowate skóry

Metyloprednizolu octan może mieć również zastosowanie w leczeniu guzów torbielowatych, zapaleń rozcięgien lub zapaleń ścięgien (ganglionów).

D. Podanie doodbytnicze

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

A. PODANIE W CELU UZYSKANIA OGÓLNOUSTROJOWEGO DZIAŁANIA PRODUKTU

Dawkowanie produktu podawanego domięśniowo zależy od ciężkości leczonego schorzenia.

Gdy pożądane jest długotrwałe działanie, tygodniową dawkę oblicza się poprzez pomnożenie doustnej dawki dobowej przez 7 i podaje się ją w postaci pojedynczego wstrzyknięcia.

Dawkowanie musi być dostosowane indywidualnie do ciężkości choroby i reakcji pacjenta na leczenie. Zasadniczo okres leczenia powinien być jak najkrótszy. Konieczne jest pozostawianie pacjenta pod obserwacją lekarską.

U niemowląt i dzieci należy zmniejszyć zalecane dawki, jednak dawkowanie powinno raczej zależeć od ciężkości choroby niż od przeliczenia z dokładnym uwzględnieniem wieku lub masy ciała.

Terapia hormonalna stanowi uzupełnienie leczenia konwencjonalnego, ale go nie zastępuje. Po podawaniu produktu przez więcej niż kilka dni zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie produktu powinno przebiegać stopniowo. W przypadku decyzji o zakończeniu przewlekłego leczenia konieczny jest ścisły nadzór lekarski. Podstawowymi czynnikami, na podstawie których należy ustalać dawkowanie są: ciężkość choroby, rokowania i oczekiwany czas trwania choroby, a także reakcja pacjenta na produkt. Jeżeli podczas przewlekłego schorzenia rozpocznie się okres samoistnej remisji, leczenie należy przerwać. W trakcie leczenia przewlekłego należy regularnie wykonywać rutynowe badania laboratoryjne, takie jak badanie ogólne moczu, oznaczenie stężenia glukozy we krwi dwie godziny po posiłku, pomiar ciśnienia tętniczego i masy ciała, oraz prześwietlenie klatki piersiowej. Pożądane jest wykonanie przeglądowego badania radiologicznego górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie lub z nasilonymi objawami dyspeptycznymi.

U pacjentów z zespołem nadnerczowo-płciowym może wystarczyć podanie pojedynczego wstrzyknięcia domięśniowego 40 mg produktu co dwa tygodnie.

W leczeniu podtrzymującym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów tygodniowa dawka domięśniowa wynosi od 40 do 120 mg.

U pacjentów ze zmianami skórными, które ustępują pod wpływem ogólnego podawania kortykosteroidów, zazwyczaj stosuje się od 40 do 120 mg metyloprednizolonu octanu podawanego domięśniowo w czasie od jednego do czterech tygodni.

U pacjentów z ostrym, ciężkim zapaleniem skóry wywołanym przez sumaka jadowitego złagodzenie objawów można uzyskać w czasie od 8 do 12 godzin po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki od 80 do 120 mg.

W leczeniu przewlekłego kontaktowego zapalenia skóry może być niezbędne wielokrotne wykonanie wstrzyknięć w odstępach od 5 do 10 dni.

W leczeniu łojotokowego zapalenia skóry do opanowania tego stanu może być konieczne zastosowanie tygodniowej dawki 80 mg.

U pacjentów chorych na astmę, po podaniu domięśniowym od 80 do 120 mg można uzyskać zmniejszenie objawów w czasie od 6 do 48 godzin. Działanie produktu może się utrzymywać w okresie od kilku dni do dwóch tygodni.

Jeżeli z leczonym stanem wiążą się objawy stresu, dawkowanie zawiesiny należy zwiększyć. Jeżeli konieczne jest szybkie uzyskanie działania hormonalnego o maksymalnym natężeniu, wskazane jest podanie dożylnie wysoce rozpuszczalnej soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu.

B. PODANIE MIEJSCOWE (W CELU UZYSKANIA DZIAŁANIA MIEJSCOWEGO)

Leczenie produktem Depo-Medrol nie eliminuje potrzeby zastosowania środków konwencjonalnych. Chociaż ta metoda leczenia prowadzi do złagodzenia objawów, nie zapewnia pod żadnym względem pełnego wyleczenia i hormon nie wpływa na przyczynę zapalenia.

1. Reumatoidalne zapalenie stawów i choroba zwyrodnieniowa stawów

Wielkość dawki do podania dostawowego zależy od wielkości stawu i ciężkości leczonego stanu u danego pacjenta. W przypadkach schorzeń przewlekłych wstrzyknięcia można powtarzać w odstępach od jednego do pięciu lub więcej tygodni, zależnie od stopnia zmniejszenia objawów uzyskanego dzięki podaniu pierwszego wstrzyknięcia. Dawki w poniższej tabeli podano orientacyjnie:

Wielkość stawu	Przykłady	Zakres dawkowania
Duży	Stawy kolanowe	od 20 do 80 mg
	Stawy skokowe	
	Stawy barkowe	
Średni	Stawy łokciowe	od 10 do 40 mg
	Nadgarstki	
Mały	Stawy śródręczno - paliczkowe	od 4 do 10 mg
	Stawy międzypaliczkowe	
	Stawy mostkowo - obojczykowe	
	Stawy barkowo - obojczykowe	

Procedura

Zaleca się, aby przed wykonaniem wstrzyknięcia dostawowego dokładnie zapoznać się z anatomią danego stawu. Aby uzyskać optymalne działanie przeciwzapalne, wstrzyknięcie należy wykonać do przestrzeni maziówkowej. Z zastosowaniem jałowej techniki typowej dla wykonywania nakłucia lędźwiowego należy szybko wprowadzić do przestrzeni maziówkowej jałową igłę rozmiaru od 20 do 24 (założoną na suchą strzykawkę). Można rozważyć zastosowanie znieczulenia nasiękowego prokainą. W celu sprawdzenia, czy igła została wprowadzona do przestrzeni stawowej, należy wykonać aspirację tylko kilku kropel płynu stawowego. Wstrzyknięcie do każdego stawu wykonuje się w miejscu, w którym jama maziówkowa znajduje się najbardziej powierzchniowo i jest w największej mierze wolna od dużych naczyń i nerwów. Po wprowadzeniu igły w miejsce wstrzyknięcia wyjmuje się strzykawkę, do której wykonano aspirację, i zastępuje ją drugą strzykawką zawierającą pożądaną ilość metyloprednizolonu octanu. Następnie wykonuje się aspirację niewielkiej ilości płynu stawowego, aby upewnić się, czy igła nadal znajduje się w przestrzeni maziówkowej. Po wykonaniu wstrzyknięcia należy kilka razy łagodnie poruszyć stawem, co pomaga w wymieszaniu zawiesiny z płynem stawowym. Miejsce wstrzyknięcia przykrywa się następnie niewielkim, jałowym opatrunkiem.

Właściwymi miejscami wykonywania wstrzyknięć dostawowych są stawy kolanowe, skokowe, nadgarstkowe, łokciowe, barkowe, paliczkowe i biodrowe. Wprowadzenie igły do stawu biodrowego jest często trudne; należy uważać, aby nie przebić dużych naczyń krwionośnych, które przebiegają w tej okolicy. Stawy niedostępne anatomicznie, takie jak stawy kręgosłupa i stawy krzyżowo-biodrowe, w których brak jest przestrzeni maziówkowej, nie są odpowiednim miejscem do wykonania wstrzyknięcia. Niepowodzenia leczenia najczęściej wynikają z tego, że nie udało się podać produktu do przestrzeni stawowej. Wstrzyknięcia do otaczających tkanek są mało skuteczne lub nieskuteczne. W przypadku niepowodzenia leczenia, gdy wstrzyknięcie było wykonane do przestrzeni stawowej (co wiadomo na podstawie aspiracji płynu), następne podania produktu na ogół okazują się nieskuteczne. Leczenie miejscowe nie wpływa na podstawowy proces chorobowy, w związku z czym zawsze, gdy jest to możliwe, należy je uzupełnić fizykoterapią i korekcją ortopedyczną.

Po dostawowym podaniu kortykosteroidu należy zwracać uwagę, aby nie przeciążać stawów, w których uzyskano zmniejszenie dolegliwości. Zaniedbanie może doprowadzić do pogorszenia funkcji stawu w stopniu przewyższającym korzyść osiągniętą dzięki leczeniu steroidem.

Nie należy wykonywać wstrzyknięć do niestabilnych stawów. Powtarzane wstrzyknięcia dostawowe mogą w niektórych przypadkach prowadzić do niestabilności stawu. W wybranych przypadkach wskazana jest kontrola radiologiczna umożliwiająca wykrycie narastającego uszkodzenia stawu.

Jeżeli przed wstrzyknięciem metyloprednizolonu octanu ma być zastosowany produkt znieczulający miejscowo, należy zapoznać się z załączoną do niego ulotką i zastosować zalecane środki ostrożności.

2. Zapalenie kaletki maziowej

Należy starannie oczyścić obszar wokół miejsca wstrzyknięcia i podać do miejsca wstrzyknięcia 1% roztwór chlorowodoru prokainy, tworząc pęcherzyk z płynem. Do kaletki stawowej wprowadza się jałową igłę o rozmiarze od 20 do 24, założoną na suchą strzykawkę, po czym aspiruje się płyn. Igłę należy pozostawić w miejscu a strzykawkę wymienić na kolejną, zawierającą dawkę produktu. Po wykonaniu zastrzyku należy wyjąć igłę i nałożyć niewielki opatrunek.

3. Pozostałe stany: ganglion, zapalenie ścięgna, zapalenie nadkłykcia

W leczeniu takich stanów, jak zapalenie ścięgna lub zapalenie pochewki ścięgna, po zastosowaniu odpowiedniego środka antyseptycznego, należy uważać, aby wprowadzić zawiesinę do pochewki ścięgna, a nie do samej jego tkanki. Ścięgno łatwiej jest wyczuć dotykiem w pozycji rozciągniętej. W przypadku leczenia zapalenia nadkłykcia, należy ostrożnie wyznaczyć granice obszaru największej bolesności i wstrzyknąć zawiesinę do tej okolicy.

W przypadku ganglionów pochewek ścięgna zawiesinę należy wstrzyknąć bezpośrednio do torbieli. W wielu przypadkach pojedyncze wstrzyknięcie produktu znacznie zmniejsza wielkość torbieli stawowej, a nawet może spowodować jej zniknięcie. Zależnie od ciężkości leczonego stanu, podawane dawki mogą wynosić od 4 do 30 mg. W leczeniu stanów nawracających lub przewlekłych konieczne może być powtórne wykonanie wstrzyknięcia.

Każde wstrzyknięcie należy wykonywać w warunkach jałowych.

4. Wstrzyknięcia w celu uzyskania działania miejscowego w leczeniu schorzeń skórnych

Po oczyszczeniu skóry właściwym preparatem antyseptycznym, takim jak 70% alkohol, do zmiany wstrzykuje się od 20 do 60 mg metyloprednizolonu octanu. W przypadku większych zmian może być konieczne podanie dawek od 20 do 40 mg, podzielonych na kilka kolejnych wstrzyknięć miejscowych. Należy unikać wstrzykiwania ilości, które mogą spowodować zmianę barwy skóry, ponieważ po ich podaniu może powstać niewielkie ognisko martwicy. Na ogół produkt podaje się w jednym do czterech wstrzyknięć. Długość okresów pomiędzy wstrzyknięciami zależy od rodzaju zmiany oraz od czasu trwania poprawy uzyskanej po pierwszym wstrzyknięciu.

C. PODANIE WE WLEWIE DOODBYTNICZYM

Wykazano, że podawanie metyloprednizolonu octanu w dawkach od 40 do 120 mg w postaci wlewek doodbytniczych lub ciągłego wlewu doodbytniczego, od trzech do siedmiu razy tygodniowo przez okres co najmniej dwóch tygodni, stanowi leczenie uzupełniające w terapii niektórych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. U wielu pacjentów udaje się opanować objawy po podaniu 40 mg metyloprednizolonu octanu w objętości od 30 do 300 ml wody. Należy zastosować również inne uznane środki terapeutyczne.

4.3 **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Uogólnione zakażenia grzybicze
- Podanie dooponowe (dokanałowe)
- Podanie nadtwardówkowe
- Podanie dożylnie
- Podanie do nosa i do gałki ocznej, a także do innych miejsc, takich jak: skóra pokrywająca czaszkę, jama ustno-gardłowa, zwój klinowo-podniebienny

U pacjentów przyjmujących immunosupresyjne dawki kortykosteroidów, stosowanie szczepionek na bazie żywych lub żywych, atenuowanych wirusów jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu nie należy stosować jako fiołki wielodawkowej. Po podaniu potrzebnej dawki należy wyrzucić wszelkie pozostałości zawiesiny.

- Aby ograniczyć częstość występowania zaniku skóry i tkanki podskórnej, nie należy przekraczać zalecanych dawek. O ile tylko jest to możliwe, należy wykonywać wielokrotne wstrzyknięcia małych dawek w okolicę zmian. Technika wykonywania wstrzyknięć dostawowych powinna obejmować stosowanie środków ostrożności zapobiegających wstrzyknięciu lub wycieknięciu produktu do skóry właściwej. Ze względu na wysoką częstość występowania zaniku tkanki podskórnej, należy unikać podawania wstrzyknięć do mięśnia naramiennego.

Działanie immunosupresyjne / zwiększona wrażliwość na infekcje

- Glikokortykosteroidy mogą zwiększać wrażliwość na infekcję, mogą maskować niektóre objawy zakażenia. Ponadto podczas ich stosowania mogą się pojawiać nowe zakażenia. W trakcie stosowania glikokortykosteroidów może wystąpić zmniejszenie odporności organizmu i niezdolność do ograniczenia miejscowego zakażeń.
Ze stosowaniem kortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi wywierającymi wpływ na odporność komórkową, humoralną lub czynność granulocytów obojętnochłonnych mogą wiązać się zakażenia mikroorganizmami chorobotwórczymi, w tym zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pierwotniakowe lub choroby pasożytnicze, w dowolnej okolicy organizmu. Zakażenia te mogą być łagodne, a także ciężkie, czasami śmiertelne. Częstość występowania powikłań zakaźnych wzrasta w miarę zwiększania dawek kortykosteroidów.
- Nie podawać dostawowo, dokaletkowo ani doścignowo w celu działania miejscowego w przypadku występowania ostrego zakażenia.
- Pacjenci przyjmujący leki hamujące działanie układu immunologicznego są bardziej narażeni na infekcje niż osoby zdrowe. Przykładowo, ospa wietrzna i odra mogą mieć bardzo ciężki lub nawet śmiertelny przebieg u nieszczepionych dzieci, lub osób dorosłych przyjmujących kortykosteroidy.
- U pacjentów przyjmujących immunosupresyjne dawki kortykosteroidów przeciwwskazane jest stosowanie szczepionek na bazie żywych, atenuowanych wirusów. Pacjentom tym można podać szczepionki inaktywowane lub wytworzone przy użyciu technologii biogenetycznych. Jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona lub mogą się one okazać nieskuteczne. Można wykonywać wskazane zabiegi immunizacji u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawkach, które nie powodują immunosupresji.
- Stosowanie kortykosteroidów u osób z czynną gruźlicą należy ograniczyć do przypadków o przebiegu piorunującym lub rozsianym. Kortykosteroid stosuje się wtedy w leczeniu choroby w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwgruźliczymi. Gdy podanie glikokortykosteroidów jest wskazane u pacjentów z gruźlicą utajoną lub z dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej, konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów, gdyż może dojść do reaktywacji choroby. U tych pacjentów, w trakcie długotrwałej kortykosteroidoterapii należy stosować chemioprophylaktykę.
- U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy stwierdzano występowanie mięsaka Kaposiego. Przerwanie stosowania produktów z tej grupy może doprowadzić do remisji klinicznej.
- Rola kortykosteroidów we wstrząsie septycznym jest kontrowersyjna, przy czym wyniki wczesnych badań przedstawiają zarówno korzystne, jak i niekorzystne działania. Niedawno postawiono hipotezę, że kortykosteroidy stosowane dodatkowo mają korzystne działanie u pacjentów z udokumentowanym wstrząsem septycznym, u których występuje niedoczynność nadnerczy. Niemniej jednak nie zaleca się ich rutynowego stosowania we wstrząsie septycznym. Wyniki systematycznego przeglądu kortykosteroidów podawanych w wysokich dawkach przez krótki okres nie potwierdziły korzyści ich stosowania. Jednak metaanaliza i badania przeglądowe

wskazują, że dłuższe stosowanie (przez 5 - 11 dni) małych dawek kortykosteroidów może zmniejszyć umieralność, zwłaszcza wśród pacjentów ze wstrząsem septycznym, u których konieczne jest podawanie substancji presyjnych dla utrzymania ciśnienia tętniczego krwi.

Wpływ na układ immunologiczny

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ponieważ stwierdzano rzadkie przypadki reakcji skórnych oraz anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych u osób otrzymujących kortykosteroidy, przed ich podaniem należy zastosować odpowiednie środki ostrożności, zwłaszcza gdy u pacjenta występowały w przeszłości reakcje alergiczne na inne leki.
- Donoszono o występowaniu skórnych reakcji alergicznych, najprawdopodobniej na substancje pomocnicze produktu. Rzadko w testach skórnych wykrywano reakcję na sam metyloprednizolonu octan.

Zaburzenia endokrynologiczne

- Jeżeli u pacjentów poddawanych leczeniu kortykosteroidami wystąpi silny stres, wskazane jest zwiększenie dawkowania szybko działających kortykosteroidów przed wystąpieniem sytuacji stresowej, w czasie jej trwania i po jej zakończeniu.
- Długotrwałe podawanie dawek terapeutycznych kortykosteroidów może prowadzić do zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN) (wtórna niedoczynność kory nadnerczy). Stopień i czas trwania powstałej niedoczynności kory nadnerczy są zmienne u pacjentów i zależą od dawki, częstości, czasu podawania oraz czasu trwania leczenia glikokortykosteroidami. Ten wpływ można zminimalizować poprzez podawanie produktu w schemacie co drugi dzień.
- Ponadto w przypadku nagłego odstawienia glikokortykosteroidów może wystąpić ostra niedoczynność nadnerczy prowadząca do zgonu. W związku z tym, ryzyko wystąpienia polekowej wtórnej niedoczynności kory nadnerczy można zmniejszyć dzięki stopniowemu zmniejszaniu dawkowania. Ten typ względnej niedoczynności może być obecny przez kilka miesięcy po przerwaniu leczenia, i z tego względu w każdym przypadku stresu w tym okresie należy ponownie podać leczenie hormonalne.
- „Zespół odstawienia” steroidów, który pozornie nie jest związany z niedoczynnością kory nadnerczy, może także wystąpić po nagłym odstawieniu glikokortykosteroidów. Ten zespół obejmuje objawy takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, letarg, bóle głowy, gorączka, ból stawów, złuszczenie, bóle mięśni, spadek masy ciała i (lub) niedociśnienie. Uważa się, że te efekty są raczej konsekwencjami nagłej zmiany stężenia glikokortykosteroidów, a nie niskiego stężenia kortykosteroidów.
- Ponieważ glikokortykosteroidy mogą odpowiadać za pojawienie się *de novo* lub pogorszenie istniejącego zespołu Cushinga, należy unikać ich stosowania u pacjentów z chorobą Cushinga.
- U pacjentów z niedoczynnością tarczycy stwierdza się nasilone działanie kortykosteroidów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Kortykosteroidy, w tym metyloprednizolon, mogą zwiększyć stężenie glukozy we krwi, spowodować pogorszenie istniejącej cukrzycy i zwiększyć ryzyko wystąpienia cukrzycy u osób przewlekle przyjmujących kortykosteroidy.

Zaburzenia psychiczne

- Pacjenci z chorobami psychicznymi w wywiadzie: stosowanie glikokortykosteroidów może doprowadzić do pogorszenia istniejącej niestabilności emocjonalnej lub skłonności psychotycznych.
- W trakcie stosowania systemowych steroidów mogą wystąpić potencjalnie ciężkie psychiczne działania niepożądane. Objawy pojawiają się zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Większość reakcji ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu, ale może być także konieczne zastosowanie swoistego leczenia. Po odstawieniu kortykosteroidów zgłaszano wpływ na psychikę, aczkolwiek częstość przypadków nie jest znana. Pacjentów i (lub) opiekunów należy zachęcać, aby kontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia u pacjenta zaburzeń

psychicznych, w szczególności podejrzenia obniżonego nastroju lub myśli samobójczych. Pacjenci/opiekunowie powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia zaburzeń psychicznych w trakcie zmniejszania dawki/odstawienia steroidów systemowych lub tuż po nim.

Wpływ na układ nerwowy

- U pacjentów z zaburzeniami przebiegającymi z drgawkami kortykosteroidy należy stosować z zachowaniem ostrożności.
- U pacjentów z miastenią kortykosteroidy należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz także ostrzeżenie dotyczące miopatii w punkcie dotyczącym wpływu na układ mięśniowo-szkieletowy).
- Odnotowano przypadki tłuszczakowatości nadtwardówkowej u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, zwykle w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek.

Wpływ na narząd wzroku

- Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.
Centralna chorioretinopatia surowicza może prowadzić do odwarstwienia siatkówki.
- Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może prowadzić do rozwoju zaćmy tylnej podtorebkowej i zaćmy jądrowej (szczególnie u dzieci), wytrzeszczu lub zwiększonego ciśnienia śródgałkowego, co może prowadzić do jaskry z możliwym uszkodzeniem nerwów wzrokowych i może sprzyjać rozwojowi zakażeń wtórnych oczu wywoływanych przez grzyby lub wirusy.
- Należy uważnie stosować kortykosteroidy u pacjentów z opryszczką oczną lub półpaścem z objawami ocznymi ze względu na ryzyko perforacji rogówki.

Wpływ na serce

- Ze względu na niekorzystny wpływ glikokortykosteroidów na układ sercowo-naczyniowy, co obejmuje dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze, leczeni pacjenci z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego mogą być narażeni na dodatkowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy w przypadku stosowania wysokich dawek i długotrwałego leczenia. W związku z tym, takim pacjentom kortykosteroidy należy podawać z zachowaniem ostrożności i należy uwzględnić modyfikację ryzyka, i dodatkowe monitorowanie układu sercowo-naczyniowego, jeżeli konieczne.
- Układowe kortykosteroidy należy podawać z zachowaniem ostrożności i tylko z wyraźnych wskazań w przypadku zastoinowej niewydolności serca.

Wpływ na układ naczyniowy

- Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W związku z tym kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub którzy mogą być skłonni do ich wystąpienia.
- Pacjentom z nadciśnieniem tętniczym kortykosteroidy należy podawać z zachowaniem ostrożności.

Wpływ na żołądek i jelita

- Po podaniu dużych dawek kortykosteroidów może się rozwinąć ostre zapalenie trzustki.
- Nie ma wspólnego stanowiska na temat tego, czy kortykosteroidy są odpowiedzialne za wrzody trawienne stwierdzane w trakcie leczenia, niemniej jednak leczenie glikokortykosteroidami może maskować objawy wrzodów trawiennych, dlatego może wystąpić perforacja lub krwotok bez towarzyszącego znacznego bólu. Leczenie glikokortykosteroidami może maskować zapalenie otrzewnej lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe, związane z wystąpieniem zaburzeń żołądka i jelit, takich jak: perforacja, zaparcie lub zapalenie trzustki. W połączeniu z NLPZ wzrasta ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i jelit.

- Glikokortykosteroidy należy stosować ostrożnie w leczeniu nieswoistego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jeżeli istnieje zagrożenie perforacją, bądź też wystąpieniem ropnia lub innej postaci zakażenia ropnego. Należy również zachować ostrożność w przypadku zapalenia uchyłków, świeżych zespołów jelitowych, czynnej lub utajonej choroby wrzodowej, gdy steroidy są stosowane jako leczenie podstawowe lub uzupełniające.

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe

- Cykliczne, przerywane podawanie metyloprednizolonu drogą dożylną (zazwyczaj w dawce początkowej wynoszącej ≥ 1 g na dobę), może spowodować wywołane przez lek uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Zgłaszano rzadko występujące przypadki hepatotoksyczności. Objawy mogą wystąpić po kilku tygodniach lub później. W większości przypadków zdarzenia niepożądane ustępowały po przerwaniu leczenia. Z tego względu konieczna jest odpowiednia obserwacja.

Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy

- Ponieważ w trakcie stosowania wysokich dawek kortykosteroidów obserwowano ostrą miopatię, najczęściej występującą u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (np. miastenia) albo u pacjentów jednocześnie otrzymujących leki przeciwwcholinergiczne, jak np. leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (np. pankuronium). Taka ostra postać miopatii jest uogólniona, może obejmować mięśnie oczne i oddechowe, i może spowodować niedowład czterokończynowy. Może wystąpić wzrost aktywności kinazy kreatynowej. Poprawa stanu klinicznego lub powrót do zdrowia po przerwaniu stosowania kortykosteroidów może trwać od tygodni do lat.
- Osteoporoza jest powszechnym, ale rzadko rozpoznawanym działaniem ubocznym związanym z przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów w dużych dawkach.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Należy zachować ostrożność u pacjentów z twardziną układową, ponieważ zwiększona częstość występowania twardzinowej kryzy nerkowej była obserwowana z kortykosteroidami, w tym metyloprednizolonem.
- Kortykosteroidy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością nerek.

Badania diagnostyczne

- Umiarkowane i duże dawki hydrokortyzonu, lub kortyzonu, mogą spowodować wzrost ciśnienia krwi, zatrzymanie soli i wody, oraz zwiększone wydalanie potasu. Takie działanie będzie prawdopodobnie występować rzadziej w przypadku stosowania syntetycznych pochodnych, jeżeli nie będą podawane w wysokich dawkach. Może być konieczne ograniczenie podaży soli w diecie oraz suplementacja potasu. Wszystkie kortykosteroidy powodują nasilenie wydalania wapnia.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

- Stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym nie jest zalecane do leczenia urazowego uszkodzenia mózgu, i dlatego nie należy ich stosować w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu. Wyniki badania wielośrodowego wykazały zwiększoną śmiertelność po 2 tygodniach lub 6 miesiącach od wystąpienia urazu u pacjentów leczonych solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Związek przyczynowy związany z leczeniem solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu nie został ustalony.

Inne

- Powikłania terapii glikokortykosteroidami zależą od wielkości dawki i od czasu leczenia. Decyzję dotyczącą dawki, czasu trwania leczenia, stosowania produktu codziennie lub z przerwami, należy podjąć indywidualnie w każdym przypadku, zależnie od oceny stosunku ryzyka do korzyści z terapii.

- Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów (patrz punkt 4.5).
- Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne należy stosować z zachowaniem ostrożności w połączeniu z kortykosteroidami.
- Brak danych wskazujących na to, aby kortykosteroidy wywierały działanie kancerogenne, mutagenne lub wywierały niekorzystny wpływ na płodność.
- Należy wziąć pod uwagę leczenie kortykosteroidami podczas interpretowania wyników badań biologicznych (np. testów skórnych, oznaczeń stężenia hormonów tarczycy).
- Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromochłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromochłonnego.

PODANIE DOSTAWOWE

W przypadku podawania dostawowego i (lub) innego podawania miejscowego konieczne jest przestrzeganie zasad postępowania aseptycznego, aby uniknąć zakażeń jatrogennych. Po dostawowym podaniu kortykosteroidów należy uważać, aby uniknąć przeciążenia stawów, w obrębie których uzyskano złagodzenie objawów. Zaniedbania pod tym względem mogą nasilać niszczenie stawu, które zdecydowanie przeważa nad korzyściami z podania steroidu. Nie należy wykonywać wstrzyknięć do stawów niestabilnych. W niektórych przypadkach powtarzane wstrzyknięcia dostawowe mogą spowodować niestabilność stawu. W wybranych przypadkach sugeruje się wykonanie kontrolnego badania RTG w celu wykrycia ewentualnego pogorszenia stanu stawu. W przypadku zastosowania leku miejscowo znieczulającego, przed wstrzyknięciem produktu Depo-Medrol należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania tego leku i zachować wszelkie zalecane środki ostrożności.

W PRZYPADKU POZAJELITOWEGO PODANIA KORTYKOSTEROIDÓW NALEŻY ZASTOSOWAĆ NASTĘPUJĄCE DODATKOWE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI:

- Domaziówkowe wstrzykiwanie kortykosteroidu może wywołać działania ogólne i miejscowe.
- W celu wykluczenia ewentualnego zakażenia konieczne jest odpowiednie przebadanie płynu stawowego.
- Znaczny wzrost natężenia bólu z towarzyszącym miejscowym obrzękiem, ograniczeniem ruchomości stawu, gorączką i pogorszeniem samopoczucia są potencjalnymi objawami ostrego ropnego zapalenia stawów. W przypadku wystąpienia tego powikłania i potwierdzenia rozpoznania posocznicy, należy zaprzestać wykonywania miejscowych wstrzyknięć glikokortykosteroidów i wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe.
- Należy unikać miejscowego podawania steroidów do stawu objętego w przeszłości zakażeniem.
- Glikokortykosteroidów nie należy wstrzykiwać do stawów niestabilnych. Bezwzględnie konieczne jest zastosowanie jałowej techniki, aby zapobiec zakażeniom i skażeniu.

MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE WYSTĘPUJĄCE PO PODANIU PRODUKTU PRZECIWSKAZANYMI DROGAMI

- Zgłaszano ciężkie zdarzenia medyczne w związku z podaniem dooponowym/nadtwardówkowym (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Należy podjąć odpowiednie środki, aby uniknąć wstrzyknięcia dożylnego.
- Podanie donosowe
Przemijające lub trwałe pogorszenie widzenia ze ślepotą włącznie, reakcje uczuleniowe, nieżyt nosa;
- Podanie do gałki ocznej
Przemijające lub trwałe pogorszenie widzenia ze ślepotą włącznie, podwyższenie ciśnienia

- wewnątrzgałkowego, zapalenie gałki ocznej, zapalenie okołogałkowe z reakcjami uczuleniowymi włącznie; zakażenia, złogi lub martwica w miejscu wstrzyknięcia;
- Inne miejsca wstrzyknięcia (skóra pokrywająca czaszkę, migdałki gardłowe, zwój klinowo-podniebienny): ślepotą.

Stosowanie u dzieci

- Należy uważnie oceniać wzrost i rozwój niemowląt i dzieci stosujących kortykosteroidy przez dłuższy czas. U dzieci poddawanych długotrwałemu leczeniu glikokortykosteroidami w dobowych dawkach podzielonych może dochodzić do zahamowania wzrostu. Stosowanie tego typu schematu dawkowania powinno być ograniczone do najcięższych wskazań.
- Niemowlęta i dzieci przyjmujące kortykosteroidy przez dłuższy czas są szczególnie narażone na wzrost ciśnienia śródczaszkowego.
- Po podaniu wysokich dawek kortykosteroidów u dzieci może się rozwinąć zapalenie trzustki.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metyloprednizolon jest substratem enzymu cytochromu P450 (CYP) i jest przede wszystkim metabolizowany przez enzym CYP3A. CYP3A4 jest dominującym enzymem najbardziej licznej podrodziny CYP obecnym w wątrobie osób dorosłych. Katalizuje 6 β -hydroksylację steroidów, niezbędny etap metabolizmu I fazy dla endogennych i syntetycznych kortykosteroidów. Wiele innych związków jest także substratami CYP3A4, przy czym wykazano, że niektóre z nich (a także inne leki) zmieniają metabolizm glikokortykosteroidów poprzez indukcję (aktywacja) lub hamowanie enzymu CYP3A4 (**Tabela 1**).

INHIBITORY CYP3A4 – Leki hamujące aktywność CYP3A4 zwykle zmniejszają klirens wątrobowy i zwiększają stężenie w osoczu leków będących substratami CYP3A4, takich jak metyloprednizolon. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitora CYP3A4 może wystąpić konieczność dostosowania dawki metyloprednizolonu w celu uniknięcia działania toksycznego steroidów (**Tabela 1**).

SUBSTANCJE INDUKUJĄCE CYP3A4 – Leki indukujące aktywność CYP3A4 zwykle zwiększają klirens wątrobowy, co powoduje zmniejszenie stężenia w osoczu leków będących substratami CYP3A4. W przypadku jednoczesnego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metyloprednizolonu, aby uzyskać oczekiwany wynik (**Tabela 1**).

SUBSTRATY CYP3A4 – Obecność innego substratu CYP3A4 może mieć wpływ na klirens wątrobowy metyloprednizolonu, co wymaga odpowiedniego dostosowania dawki. Istnieje możliwość, że przy jednoczesnym podawaniu zwiększy się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem jednego z leków (**Tabela 1**).

DZIAŁANIA NIEZWIĄZANE Z CYP3A4 – Inne interakcje i działania, które mogą wystąpić w trakcie stosowania metyloprednizolonu, opisano w tabeli 1 poniżej.

Tabela 1. Istotne interakcje oraz działania leków lub substancji w trakcie stosowania metyloprednizolonu

Klasa lub typ leku - LEK lub SUBSTANCJA	Interakcja lub działanie
--	--------------------------

Klasa lub typ leku - LEK lub SUBSTANCJA	Interakcja lub działanie
Leki przeciwbakteryjne - IZONIAZYD	INHIBITOR CYP3A4. Ponadto istnieje możliwość, że metyloprednizolon spowoduje wzrost wskaźnika acetylacji i klirensu izoniazydu.
Antybiotyk przeciwgruźliczy - RYFAMPICYNA	INDUKTOR CYP3A4
Leki przeciwzakrzepowe (doustne)	Wpływ metyloprednizolonu na doustne leki przeciwzakrzepowe jest zmienny. Donoszono o zwiększonym i zmniejszonym działaniu leków przeciwzakrzepowych podawanych jednocześnie z kortykosteroidami. Dlatego należy kontrolować wskaźniki krzepnięcia krwi, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe.
Leki przeciwdrgawkowe - KARBAMAZEPINA	INDUKTOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
Leki przeciwdrgawkowe - FENOBARBITAL - FENYTOINA	INDUKTORY CYP3A4
Leki przeciwholinergiczne - BLOKUJĄCE PRZEWODNICTWO NERWOWO-MIĘŚNIOWE	Kortykosteroidy mogą wpływać na działanie leków przeciwholinergicznych. 1) Podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek kortykosteroidów i leków przeciwholinergicznych, np. leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, donoszono o ostrej miopatii. (Dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie 4.4 Ostrzeżenia i środki ostrożności, układ mięśniowo-szkieletowy.) 2) U pacjentów przyjmujących kortykosteroidy zaobserwowano antagonistyczne działanie na mechanizm blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego pankuronium i wekuronium. Takiej interakcji można oczekiwać w przypadku wszystkich kompetycyjnych blokerów przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.
Inhibitory cholinesterazy	Steroidy mogą zmniejszać wpływ inhibitorów cholinesterazy u pacjentów z miastenią.
Leki przeciwcukrzycowe	Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, ponieważ kortykosteroidy mogą zwiększyć stężenie glukozy we krwi.
Leki przeciwwymiotne - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
Leki przeciwgrzybicze - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
Leki przeciwwirusowe - INHIBITORY PROTEAZY HIV	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT) 1) Inhibitory proteazy, jak np. indynawir i rytonawir, mogą zwiększać stężenie kortykosteroidów w osoczu. 2) Kortykosteroidy mogą indukować metabolizm inhibitorów proteazy HIV, co może spowodować zmniejszenie ich stężenia w osoczu.
Lek wzmacniający parametry farmakokinetyczne - KOBICYSTAT	Inhibitor CYP3A4
Inhibitor aromatazy - AMINOGLUTETYMID	Supresja czynności nadnerczy wywołana aminoglutetymidem może zaostriżyć zmiany hormonalne wywołane przez długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami.

Klasa lub typ leku - LEK lub SUBSTANCJA	Interakcja lub działanie
Antagonista kanału wapniowego - DILTIAZEM	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
Środki antykoncepcyjne (doustne) - ETYNYLOESTRADIOL/ NORETYNDRON	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
SOK GREJPFROTOWY	INHIBITOR CYP3A4
Lek immunosupresyjny - CYKLOSPORYNA	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT) 1) W przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny i metyloprednizolonu występuje wzajemne hamowanie metabolizmu, co może zwiększać stężenie jednego lub obu leków w osoczu. W związku z tym istnieje możliwość, że przy jednoczesnym podawaniu zwiększy się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem jednego z leków. 2) W czasie jednoczesnego stosowania metyloprednizolonu i cyklosporyny donoszono o występowaniu drgawek.
Leki immunosupresyjne - CYKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	SUBSTRATY CYP3A4
Makrolidowe leki przeciwbakteryjne - KLARYTROMYCYNA - ERYTROMYCYNA	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
Makrolidowe leki przeciwbakteryjne - TROLEANDOMYCYNA	INHIBITOR CYP3A4
NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) - ASPIRYNA (kwas acetylosalicylowy) w wysokich dawkach	1) Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów z NLPZ może zwiększać częstość występowania krwawień i owrzodzeń z przewodu pokarmowego. 2) Metyloprednizolon może zwiększać klirens aspiryny podawanej w wysokich dawkach, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia salicylanów w surowicy. Przerwanie leczenia metyloprednizolonem może prowadzić do wzrostu stężenia salicylanów w surowicy, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia toksyczności ze strony salicylanów.
Leki zmniejszające stężenie potasu	Gdy kortykosteroidy są podawane jednocześnie z lekami zmniejszającymi stężenie potasu (np. diuretykami), pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem rozwoju hipokaliemii. Istnieje także podwyższone ryzyko wystąpienia hipokaliemii w przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów oraz amfoterycyny B, ksantynów lub agonistów beta2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że kortykosteroidy mają działanie upośledzające płodność (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Ciąża

Niektóre badania na zwierzętach wykazały, że kortykosteroidy podawane matce mogą powodować wady rozwojowe płodu. Nie wydaje się jednak, aby kortykosteroidy podawane kobietom w ciąży powodowały wady wrodzone u płodu. Dopóki nie zostaną przeprowadzone odpowiednie badania, dotyczące wpływu metyloprednizolonu octanu na procesy rozrodcze u ludzi, produkt ten nie powinien być podawany kobietom ciężarnym, chyba że po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla matki i płodu.

Gdyby w trakcie ciąży konieczne było przerwanie długotrwałego leczenia kortykosteroidami, leki należy odstawiać stopniowo (dotyczy to również przerywania innych rodzajów długotrwałego leczenia; patrz także punkt: 4.2). Jednak w niektórych przypadkach (np. terapia substytucyjna niewydolności kory nadnerczy) może być konieczne kontynuowanie leczenia, a nawet zwiększenie stosowanych dawek.

Kortykosteroidy łatwo przechodzą przez barierę łożyskową. W jednym badaniu retrospektywnym stwierdzono zwiększoną częstość występowania niskich mas urodzeniowych niemowląt urodzonych przez matki otrzymujące kortykosteroidy. U ludzi, ryzyko wystąpienia niskiej masy urodzeniowej wykazuje zależność od podawanej dawki. Ryzyko to może być zmniejszone poprzez podawanie mniejszych dawek kortykosteroidów.

Noworodki urodzone przez matki, które otrzymywały znaczne dawki glikokortykosteroidów w trakcie ciąży, należy starannie obserwować i badać pod kątem objawów niewydolności kory nadnerczy, mimo że u niemowląt, które były narażone na działanie kortykosteroidów *in utero*, rzadko występuje noworodkowa niewydolność kory nadnerczy.

U niemowląt urodzonych przez matki leczone kortykosteroidami w trakcie ciąży przez dłuższy czas obserwowano rozwój zaćmy.

Nie stwierdzono wpływu kortykosteroidów na przebieg porodu.

Karmienie piersią

Kortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego.

U dzieci karmionych piersią kortykosteroidy, które przeniknęły do mleka matki, mogą hamować wzrost i wpływać na wytwarzanie endogennych glikokortykosteroidów. Produkt ten może być stosowany przez kobiety karmiące piersią, tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka u kobiety i niemowlęcia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oceniano w sposób systematyczny wpływu kortykosteroidów na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W czasie leczenia kortykosteroidami możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych, jak np. zawroty głowy, zaburzenia równowagi, zaburzenia wzroku i uczucie zmęczenia. W przypadku zaobserwowania wpływu, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Po podaniu produktu przeciwwskazanymi drogami podania dooponowo/nadtwardówkowo zgłaszano następujące działania niepożądane: zapalenie pajęczynówki, zaburzenia czynności żołądka i jelit lub pęcherza moczowego, ból głowy, zapalenie opon mózgowych, niedowład poprzeczny/porażenie poprzeczne, napady drgawkowe, zaburzenia czucia.

Wymienione poniżej działania niepożądane podzielone są według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania:

- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wer. 18.0)	Działania niepożądane Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia oportunistyczne, zakażenia, zapalenie otrzewnej [‡] , zakażenia w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół Cushinga, niedoczynność przysadki, zespół odstawienia steroidów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Kwasica metaboliczna, lipomatoza nadwardówkowa, zatrzymanie sodu, zatrzymanie płynów, alkalozia hipokaliemiczna, dyslipidemia, pogorszenie tolerancji glukozy, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (lub doustne leki przeciwcukrzycowe u osób chorych na cukrzycę), lipomatoza, zwiększenie łaknienia (co może prowadzić do zwiększenia wagi)
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia afektywne (w tym nastrój depresyjny, nastrój euforyczny, chwiejność emocjonalna, uzależnienie od leków, myśli samobójcze), zaburzenia psychotyczne (w tym mania, urojenia, omamy i schizofrenia), zaburzenia psychiczne, zmiany osobowości, stan splątania, zaburzenia lękowe, wahania nastroju, nieprawidłowe zachowanie, bezsenność, drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego [z tarczą zastoinową (łagodne nadciśnienie śródczaszkowe)], napady drgawkowe, amnezja, zaburzenia poznawcze, zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka	Chorioretinopatia, ślepotą [‡] , zaćma, jaskra, wytrzeszcz, rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca (u podatnych pacjentów)
Zaburzenia naczyniowe	Zdarzenia zakrzepowe, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zator tętnicy płucnej, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	Wrzody trawienne (z możliwą perforacją wrzodu trawiennego i krwawieniem z wrzodów trawiennych), perforacja jelit, krwawienie z żołądka, zapalenie trzustki, wrzodziejące zapalenie przełyku, zapalenie przełyku, rozdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności

Tabela 2. Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wer. 18.0)	Działania niepożądane Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, nadmierne owłosienie, wybroczyny punktowe, wylewy krwawe podskórne lub dotkankowe, zanik skóry, rumień, nadmierne pocenie się, rozstępy skórne, wysypka, świąd, pokrzywka, trądzik, hiperpigmentacja skóry, hipopigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Osłabienie mięśni, ból mięśniowy, miopatia, zanik mięśni, osteoporoza, martwica kości, złamania patologiczne, neuropatyczne zwyrodnienie stawów, bóle stawowe, zahamowanie wzrostu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieregularne miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Jałowy ropień, zaburzone gojenie się ran, obrzęk obwodowy, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmniejszenie tolerancji węglowodanów, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia wapnia w moczu, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zahamowanie reakcji w testach skórnych*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Złamanie kompresyjne kręgosłupa, zerwanie ścięgna

†Rzadkie przypadki ślepoty związanej z leczeniem podawanym wokół zmiany w okolicach twarzy i głowy

*Nie jest preferowanym terminem MedDRA

‡Zapalenie otrzewnej może być pierwszym objawem przedmiotowym lub podmiotowym zaburzeń żołądka i jelit, takich jak perforacja, zaparcie lub zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje zespół kliniczny ostrego przedawkowania metyloprednizolonu octanu.

Rzadko donoszono o ostrej toksyczności i (lub) zgonach po przedawkowaniu kortykosteroidów.

W przypadku przedawkowania brak jest swoistego antidotum, stosowane jest leczenie podtrzymujące i objawowe.

Metyloprednizolon jest usuwany w procesie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hormonalne do stosowania uogólnionego, glikokortykosteroidy.
Kod ATC: H02 AB 04.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Metyloprednizolonu octan jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym i ma ogólne właściwości, takie jak glikokortykosteroid metyloprednizolon, jednak jest od niego słabiej rozpuszczalny i wolniej metabolizowany, dzięki czemu działa dłużej.

Glikokortykosteroidy przechodzą przez błony komórkowe i wiążą się ze specyficznymi receptorami zlokalizowanymi w cytoplazmie. Następnie kompleksy te wnikają do jądra komórkowego, wiążą się z DNA (chromatyna) i stymulują transkrypcję mRNA i dalszą syntezę różnych enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty działania glikokortykosteroidów, obserwowane po zastosowaniu ogólnym. Oprócz istotnego wpływu na procesy zapalne i immunologiczne glikokortykosteroidy mają również wpływ na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Działają także na układ sercowo-naczyniowy, mięśnie szkieletowe oraz ośrodkowy układ nerwowy.

Wpływ na procesy zapalne i immunologiczne:

- redukcja liczby komórek aktywnych immunologicznie w okolicy ogniska zapalnego,
- zmniejszenie światła naczyń krwionośnych,
- stabilizacja błon lizosomalnych,
- zahamowanie fagocytozy,
- zmniejszenie produkcji prostaglandyn i ich pochodnych.

Dawka 4 mg metyloprednizolonu wywiera takie samo działanie przeciwzapalne jak 20 mg hydrokortyzonu. Metyloprednizolon wywiera jedynie minimalny efekt mineralokortykosteroidowy (200 mg metyloprednizolonu odpowiada 1 mg dezoksykortykosteronu).

Wpływ na metabolizm węglowodanów i białek:

Glikokortykosteroidy powodują katabolizm białek. Uwolnione aminokwasy są przekształcane w procesie glukoneogenezy w wątrobie w glukozę i glikogen. Na skutek spadku wchłaniania glukozy w tkankach obwodowych może dojść do hiperglikemii i glukozurii, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do cukrzycy.

Wpływ na metabolizm tłuszczów:

Glikokortykosteroidy powodują lipolizę. Aktywność lipolityczna dotyczy głównie kończyn. Wywierają także efekt lipogeny, najwyraźniej widoczny w okolicy klatki piersiowej, szyi i głowy. Procesy te prowadzą do redystrybucji tkanki tłuszczowej.

Maksymalna aktywność farmakologiczna kortykosteroidów występuje później niż osiągnięcie szczytowego stężenia we krwi, co sugeruje, że większość efektów działania kortykosteroidów wynika raczej z modyfikacji aktywności enzymów niż z bezpośredniego działania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W jednym z badań obejmującym 8 ochotników określono parametry farmakokinetyczne po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki 40 mg produktu Depo-Medrol. Średnia wartość maksymalnego stężenia w osoczu wyniosła $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, średnia wartość czasu wyniosła $7,25 \pm 1,04$ godziny i średnia wartość pola powierzchni pod krzywą (AUC) wyniosła $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml x godziny (Dzień 1-21).

Dystrybucja

Metyloprednizolon jest szeroko rozprowadzany w tkankach, przekracza barierę krew-mózg oraz przenika do mleka ludzkiego. Jego pozorna objętość dystrybucji wynosi około 1,4 l/kg. Stopień wiązania metyloprednizolonu z białkami osocza u ludzi wynosi około 77%.

Metabolizm

U ludzi, metyloprednizolon jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, głównymi metabolitami są 20 alfa-hydroksymetyloprednizolon i 20 beta-hydroksy-metyloprednizolon. Metabolizm w wątrobie odbywa się głównie poprzez izoenzym CYP3A4 (Wykaz interakcji produktu opartych na metabolizmie z udziałem CYP3A4 znajduje się w punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Podobnie jak wiele substratów izoenzymu CYP3A4, metyloprednizolon może również być substratem dla glikoproteiny P - białka transportowego z kasetą wiążącą ATP (ABC), co wpływa na jego dystrybucję w tkankach oraz interakcje z innymi lekami.

Eliminacja

Średni okres półtrwania metyloprednizolonu wynosi od 1,8 do 5,2 godzin. Całkowity klirens wynosi około od 5 do 6 ml/min/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych badaniach na zwierzętach wykazano, że kortykosteroidy podawane ciężarnym samicom w dużych dawkach mogą powodować wady rozwojowe płodu. Nie wydaje się jednak, aby podawanie kortykosteroidów ciężarnym kobietom miało wpływ na wywoływanie wad wrodzonych.

W oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa, badania toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek, nie określono nieoczekiwanych zagrożeń. Działania toksyczne stwierdzone w badaniach z wielokrotnymi dawkami są działaniami, które są oczekiwane w przypadku ciągłej ekspozycji na egzogenne steroidy kory nadnerczy.

Potencjał rakotwórczy

Metyloprednizolonu nie oceniano w badaniach, dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego, przeprowadzonych u gryzoni. Zmienne wyniki uzyskiwano po zastosowaniu innych glikokortykosteroidów, badanych pod względem potencjalnego działania rakotwórczego u myszy i szczurów. Jednakże opublikowane dane wskazują, że kilka powiązanych glikokortykosteroidów, w tym budezonid, prednizolon i acetonid triamcynolonu, może zwiększać częstość występowania gruczolaków i nowotworów wątrobowokomórkowych, po podaniu doustnym w wodzie pitnej samcom szczura. Ten tumorogenny wpływ, występował w dawkach mniejszych niż typowe dawki kliniczne ustalone na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2).

Potencjał mutageny

Metyloprednizolonu nie oceniano w badaniach dotyczących genotoksyczności. Jednakże metyloprednizolonu sulfonian, który jest strukturalnie podobny do metyloprednizolonu, nie wykazywał działania mutagennego po aktywacji metabolicznej lub bez aktywacji metabolicznej u *Salmonella typhimurium*, w dawce od 250 do 2000 $\mu\text{g}/\text{płytki}$ lub w badaniu mutacji genetycznych

in vitro, w komórkach ssaków z wykorzystaniem komórek jajnika chomika chińskiego w dawce od 2000 do 10 000 µg/ml. Metyloprednizolonu suleptanian nie wywoływał nieplanowej syntezy DNA w pierwotnych hepatocytach szczura, w dawce od 5 do 1000 µg/ml. Ponadto w przeglądzie publikacji wykazano, że prednizolonu farnezytan (PNF), który jest strukturalnie podobny do metyloprednizolonu, nie wykazywał działania mutagennego po aktywacji metabolicznej lub bez aktywacji metabolicznej u *Salmonella typhimurium* i szczepów *Escherichia coli*, w dawce od 312 do 5000 µg/płytki. W linii komórkowej fibroblastów chomika chińskiego, PNF doprowadził do wzrostu częstości występowania strukturalnych aberracji chromosomowych, przy aktywacji metabolicznej w najwyższym badanym stężeniu 1500 µg/ml.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Po podaniu szczurom wykazano, że kortykosteroidy zmniejszają płodność. Samcom szczura podawano kortykosteron w dawkach 0,10 i 25 mg/kg/dobę drogą iniekcji podskórnej raz na dobę przez 6 tygodni oraz parowano je z samicami, którym nie podawano tej substancji. Po dniu 15. dużą dawkę zmniejszono do 20 mg/kg/dobę. Zaobserwowano zmniejszenie ilości czopu kopulacyjnego, co mogłoby być wtórne do zmniejszenia masy dodatkowego gruczołu. Liczba implantacji i płodów żywych uległa zmniejszeniu.

Wykazano, że u wielu gatunków kortykosteroidy mają działanie teratogenne, gdy podawane są w takich samych dawkach jak u ludzi. W badaniach na zwierzętach dotyczących wpływu na reprodukcję wykazano, że glikokortykosteroidy, takie jak metyloprednizolon, powodują zwiększenie występowania wad rozwojowych (rozszczep podniebienia, zniekształcenia szkieletu), śmiertelność płodów (np. zwiększenie resorpcji) i opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 3350, sodu chlorek, mirystylo-gamma pikoliny chlorek, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH) i kwas solny (do ustalenia pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności farmaceutycznych, produktu Depo-Medrol nie należy rozcieńczać innymi roztworami ani mieszać z innymi roztworami.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 lub 5 fiolek ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzyć pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy. Aby zapobiec zakażeniom jatrogennym, konieczne jest ściśle przestrzeganie zasad postępowania aseptycznego. Produkt nie nadaje się do podawania

dożylnego ani dokanałowego. Nie wolno go stosować jako fiołki wielodawkowej. Po podaniu potrzebnej dawki należy wyrzucić wszelkie pozostałości zawiesiny.

Przed użyciem wstrząsnąć energicznie, tak aby uzyskać jednolitą zawiesinę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1548

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 1977

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.04.2021