

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

SOLU-MEDROL 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
SOLU-MEDROL 125 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
SOLU-MEDROL 500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
SOLU-MEDROL 1000 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SOLU-MEDROL 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju:
Jedna bočica sadrži 40 mg metilprednizolona u obliku natrijevog metilprednizolonsukcinata. Nakon otapanja praška u otapalu, 1 ml rekonstituirane otopine sadrži 40 mg metilprednizolona.

SOLU-MEDROL 125 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju:
Jedna bočica sadrži 125 mg metilprednizolona u obliku natrijevog metilprednizolonsukcinata. Nakon otapanja praška u otapalu, 1 ml rekonstituirane otopine sadrži 62,5 mg metilprednizolona.

SOLU-MEDROL 500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju:
Jedna bočica sadrži 500 mg metilprednizolona u obliku natrijevog metilprednizolonsukcinata. Nakon otapanja praška u otapalu, 1 ml rekonstituirane otopine sadrži 59,7 mg metilprednizolona.

SOLU-MEDROL 1000 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju:
Jedna bočica sadrži 1000 mg metilprednizolona u obliku natrijevog metilprednizolonsukcinata. Nakon otapanja praška u otapalu, 1 ml rekonstituirane otopine sadrži 59,7 mg metilprednizolona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Benzilni alkohol:

Solu-Medrol 500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 70,2 mg benzilnog alkohola u 7,8 ml otapala, što odgovara 9 mg/ml.

Solu-Medrol 1000 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 140,4 mg benzilnog alkohola u 15,6 ml otapala, što odgovara 9 mg/ml.

Natrij:

Solu-Medrol 500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 58,3 mg natrija u svakoj bočici.

Solu-Medrol 1000 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 116,8 mg natrija u svakoj bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Solu-Medrol 40 mg i 125 mg :

Bijeli do gotovo bijeli prašak u donjem odjeljku bočice. Bistra, bezbojna otopina u gornjem odjeljku bočice.

Solu-Medrol 500 mg i 1000 mg:

Bijeli do gotovo bijeli prašak u bočici. Bistra, bezbojna otopina u bočici.

H A L M E D
25 - 04 - 2024
ODOBRENO

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Solu-Medrol je indiciran za liječenje svih stanja u kojima je potrebno brzo i snažno kortikosteroidno djelovanje kao što su:

1. Dermatološke bolesti:
Teški multififormni eritem (Stevens-Johnsonov sindrom)
2. Alergijska stanja:
Bronhijalna astma, angioneurotski edem, anafilaksija
3. Gastrointestinalne bolesti:
Ulcerozni kolitis, Crohnova bolest
4. Respiratorne bolesti:
Aspiracija želučanog sadržaja, fulminantna ili diseminirana tuberkuloza (uz odgovarajuću antituberkuloznu kemoterapiju)
5. Neurološki poremećaji:
Cerebralni edem zbog cerebralnog tumora, akutne egzacerbacije multiple skleroze koje se nadograđuju na osnovnu bolest remitirajućeg tipa.
6. Ostalo:
Tuberkulozni meningitis (s odgovarajućom antituberkuloznom kemoterapijom), transplantacija.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Potrebe doziranja variraju i moraju se prilagoditi pojedincu na temelju liječene bolesti, težine bolesti i odgovora bolesnika tijekom čitavog trajanja liječenja. Odluka na temelju rizika/koristi mora se stalno donositi ovisno o svakom pojedinom slučaju.

Treba odrediti odgovarajuću dozu održavanja smanjivanjem početne doze lijeka oduzimanjem malih količina lijeka u prikladnim vremenskim intervalima do postizanja najniže doze koja će održati odgovarajući klinički odgovor.

Ako treba prekinuti primjenu lijeka nakon dugotrajne terapije, potrebno ga je postupno povlačiti, a ne naglo ukinuti (vidjeti dio 4.4).

Nakon početnog razdoblja hitne primjene potrebno je razmotriti uporabu pripravka s duljim djelovanjem koji se može ubrizgati ili oralnog pripravka.

Neželjeni učinci se mogu minimalizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom minimalnog vremenskog razdoblja (vidjeti dio 4.4.). U bolesnika koji su na dijeti s ograničenim unosom natrija ili tekućine potreban je oprez obzirom na brzinu primjene.

Odrasli

Doziranje varira ovisno o težini stanja, s početnom dozom od 10 do 500 mg. U liječenju reakcija odbacivanja transplantata nakon transplantacije, potrebna doza može biti do 1 gram na dan. Iako se doze i planovi ispitivanja natrijevog metilprednizolonsukcinata u liječenju reakcija odbacivanja transplantata razlikuju, objavljena literatura podupire uporabu doza od 500 do 1000 mg za liječenje akutnog odbacivanja transplantata. Liječenje tim dozama treba ograničiti na 48-72 sata sve do stabilizacije bolesnikova stanja, obzirom da visoke doze kortikosteroidne terapije mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave uzrokovane kortikosteroidima (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Starije osobe

Solu-Medrol se prvenstveno upotrebljava u akutnim kratkotrajnim stanjima. Nema podataka koji bi upućivali na potrebu za promjenom doze za starije osobe. Liječenje starijih bolesnika se treba planirati imajući na umu puno ozbiljnije posljedice uobičajenih nuspojave kortikosteroida u starijoj dobi, te je potreban strogi klinički nadzor (vidjeti dio 4.4.).

Detaljne preporuke za doziranje u odraslih osoba su kako slijedi:

U anafilaktičnim reakcijama najprije treba primijeniti adrenalin ili noradrenalin za neposredni hemodinamični učinak, a nakon toga intravensku injekciju lijeka Solu-Medrol (natrijevog metilprednizolonsukcinata) s drugim prihvaćenim procedurama. Postoje dokazi da kortikosteroidi putem svojeg produljenog hemodinamičkog učinka imaju ulogu u prevenciji ponovnih napadaja akutne anafilaktične reakcije.

U reakcijama preosjetljivosti Solu-Medrol osigurava smanjenje tegoba za pola sata do 2 sata. U bolesnika sa statusom astmatikusom, Solu-Medrol se daje u dozi od 40 mg intravenski, što se može ponoviti sukladno odgovoru bolesnika. U nekih astmatičara može biti korisno primijeniti lijek polagano, putem intravenskog dripa, tijekom nekoliko sati.

U reakcijama odbacivanja transplantata nakon transplantacije, doze do 1 gram na dan se upotrebljavaju za supresiju reakcije odbacivanja, a doze od 500 mg do 1 gram se uobičajeno upotrebljavaju za akutno odbacivanje. Liječenje se treba nastaviti samo do stabilizacije bolesnikova stanja, obično ne dulje od 48-72 sata.

U cerebralnom edemu kortikosteroidi se koriste za redukciju ili prevenciju cerebralnih edema povezanih s tumorima mozga (primarni ili metastatski).

U bolesnika s edemom koji je posljedica tumora, snižavanje doze kortikosteroida je izgleda važno za izbjegavanje posljedičnog povećanja intrakranijalnog tlaka. Ako se edem mozga javi tijekom redukcije doze (uz isključenu mogućnost intrakranijalnog krvarenja), treba ponovno uvesti veće i češće parenteralno doziranje. Bolesnici s određenim malignim bolestima mogu biti liječeni oralnim kortikosteroidima mjesecima, ili čak doživotno. Slične ili više doze mogu biti korisne za kontrolu edema mozga tijekom radijacijske terapije.

Preporučene sheme doziranja za edeme zbog tumora mozga:

<u>Shema A</u>	<u>Doza (mg)</u>	<u>Način primjene</u>	<u>Interval (sati)</u>	<u>Trajanje</u>
Preoperativno:	20	i.m.	3-6	
Tijekom kirurgije:	20 do 40	i.v.	svaki sat	
Postoperativno:	20	i.m.	3	24 sata
	16	i.m.	3	24 sata
	12	i.m.	3	24 sata
	8	i.m.	3	24 sata
	4	i.m.	3	24 sata
	4	i.m.	6	24 sata
	4	i.m.	12	24 sata
<u>Shema B</u>	<u>Doza (mg)</u>	<u>Način primjene</u>	<u>Interval (sati)</u>	<u>Trajanje (dani)</u>
Preoperativno:	40	i.m.	6	2-3
Postoperativno:	40	i.m.	6	3-5
	20	p.o.	6	1
	12	p.o.	6	1
	8	p.o.	8	1
	4	p.o.	12	1
	4	p.o.		1

Cilj je prekinuti terapiju nakon ukupno 10 dana.

U liječenju **akutnih egzacerbacija multiple skleroze** u odraslih, preporučena doza je 500 mg na dan ili 1 gram na dan tijekom 3 ili 5 dana. Solu-Medrol treba dati intravenskom infuzijom tijekom barem 30 minuta.

U drugim indikacijama, početna doza varira od 10 do 500 mg ovisno o kliničkom stanju koji se liječi. Veće doze mogu biti potrebne za kratkotrajno liječenje teških akutnih stanja. Početnu dozu do 250 mg treba primijeniti intravenski tijekom razdoblja od barem 5 minuta, doze iznad 250 mg treba primijeniti intravenski tijekom razdoblja od barem 30 minuta. Sljedeće doze treba dati intravenski ili intramuskularno u intervalima koji su određeni bolesnikovim odgovorom i kliničkim stanjem. Kortikosteroidna terapija je dodatak, a ne zamjena konvencionalnoj terapiji.

Pedijatrijska populacija

U liječenju indikacija koje zahtijevaju visoke doze, kao što su hematološke, reumatske, renalne ili dermatološke bolesti, preporučene doze iznose od 30 mg/kg do maksimalno 1 g na dan. Ovo doziranje se, kao pulsna terapija svaki ili svaki drugi dan, može ponoviti do tri puta. U liječenju reakcija odbacivanja transplantata nakon transplantacije, preporučuje se doziranje od 10-20 mg/kg na dan tijekom 3 dana, maksimalno do 1 gram na dan. U liječenju astmatičnog stanja, preporučuje se doziranje od 1 do 4 mg/kg na dan tijekom 1-3 dana.

Način primjene

Solu-Medrol se može primijeniti intravenski ili intramuskularno; u hitnim stanjima ga je najbolje primijeniti intravenski, tijekom odgovarajućeg vremenskog intervala. Visoke doze (> 250 mg) treba dati intravenski tijekom razdoblja od barem 30 minuta. Doze do 250 mg treba dati intravenski tijekom razdoblja od barem 5 minuta.

Za intravensku infuziju početna pripremljena otopina se može razrijediti s 5%-tnom otopinom glukoze; 0,9% (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida ili izotoničnom otopinom 5%-tne glukoze i natrijevog klorida. Za izbjegavanje problema inkompatibilnosti s drugim lijekovima, Solu-Medrol treba davati odvojeno, samo u spomenutim otopinama.

Lijekove za parenteralnu uporabu treba prije primjene vizualno provjeriti obzirom na prisustvo stranih čestica ili promjenu boje.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Solu-Medrol je kontraindiciran:

- pri poznatoj preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u sistemskim gljivičnim infekcijama ukoliko nije primijenjena specifična antiinfektivna terapija te kod cerebralnog edema u malariji
- za intratekalni put primjene
- za epiduralni put primjene
- pri primjeni živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika koji primaju imunosupresivne doze kortikosteroida

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

1. Uputa o lijeku nalazi se u pakiranju.
2. Nuspojave se mogu svesti na najmanju mjeru primjenom najniže učinkovite doze tijekom što kraćeg vremenskog razdoblja. U svrhu individualne titracije doze potrebne su češće kontrole bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Imunosuprimirajuće djelovanje/povećana sklonost infekcijama

Kortikosteroidi mogu maskirati pojedine znakove infekcije, a nove infekcije se mogu 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.

Vodene kozice predstavljaju ozbiljan razlog za zabrinutost obzirom 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 virusom vodenih kozica ili herpesa zosteru i ukoliko su bili izloženi istima trebaju zatražiti hitnu medicinsku pomoć. U neimunih bolesnika koji su bili izloženi virusu, a sistemski primaju kortikosteroide ili su ih primili u prethodna tri mjeseca potrebna je pasivna imunizacija imunoglobulinom virusa varicele/zosteru (VZIG). Pasivnu imunizaciju treba primijeniti unutar 10 dana od kontakta s vodenim kozicama. Ukoliko je potvrđena dijagnoza vodenih kozica, bolest zahtijeva kontrolu specijalista i hitno liječenje. Terapiju kortikosteroidima treba nastaviti uz moguće povećanje doze.

Treba izbjegavati svaku mogućnost zaraze ospicama. Ukoliko se to dogodi, odmah treba zatražiti liječnički savjet. Moguća je potreba za profilaksom s normalnim intramuskularnim imunoglobulinom.

Bolesnici s narušenim imunološkim odgovorom ne smiju primiti živa cjepiva, a reakcija stvaranja protutijela na druga cjepiva može biti smanjena.

Upotreba lijeka Solu-Medrol u aktivnoj tuberkulozi treba biti ograničena na slučajeve fulminantne ili diseminirane tuberkuloze, kada se kortikosteroidi koriste u kombinaciji s antituberkuloznim lijekovima. Ako su kortikosteroidi indicirani u bolesnika s latentnom tuberkulozom ili pozitivnim tuberkulinskim testom, neophodan je strogi nadzor zbog mogućnosti reaktivacije bolesti. U slučaju produžene kortikosteroidne terapije, ovi bolesnici moraju primati kemoprofilaksu.

Kaposijev sarkom zabilježen je u bolesnika koji su na kortikosteroidnoj terapiji. Prestanak terapije kortikosteroidima može rezultirati kliničkom remisijom.

Uloga kortikosteroida u septičkom šoku je proturječna temeljem ranijih ispitivanja koja su pokazala i pozitivne i štetne učinke. U novije vrijeme, nadomjesni kortikosteroidi se predlažu kao korisno liječenje u bolesnika s utvrđenim septičkim šokom koji su razvili adrenalnu insuficijenciju. Međutim, nije preporučena njihova rutinska primjena u septičkom šoku, a zaključak sustavnog pregleda ne podupire kratkotrajnu primjenu visokih doza kortikosteroida. No, meta-analize i pregled pokazuju da bi duža primjena kroz 5-11 dana manjih doza mogla smanjiti smrtnost, posebno u bolesnika sa septičkim šokom koji ovisi o vazopresorima.

Djelovanje na imunološki sustav

Mogu se javiti alergijske reakcije. Nakon terapije kortikosteroidima zabilježene su rijetke kožne reakcije i anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije (poput bronhospazma). Liječnici koji upotrebljavaju lijek trebaju biti pripravi na takvu mogućnost. Odgovarajuće mjere opreza trebaju biti primijenjene prije uporabe, posebice ako bolesnik ima alergiju na lijekove u osobnoj anamnezi.

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.

Farmakološke doze kortikosteroida primijenjene tijekom produljenog razdoblja mogu rezultirati supresijom osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) (sekundarna adrenokortikalna insuficijencija). Posljedični stupanj i trajanje adrenokortikalne insuficijencije razlikuje se od bolesnika do bolesnika i ovisi o dozi, učestalosti, vremenu primjene i trajanju terapije glukokortikoidima. Učinak se može minimizirati primjenom terapije svaki drugi dan.

Ako se primjena glukokortikoida naglo prekine, akutna adrenalna insuficijencija može imati smrtni ishod.

U bolesnika koji su sistemski primali doze kortikosteroida veće od fizioloških (otprilike 6 mg metilprednizolona) dulje od tri tjedna, terapija se ne smije naglo prekinuti.

Način redukcije doze ovisi uglavnom o vrsti bolesti i vjerojatnosti relapsa uz smanjenje doze sistemskih kortikosteroida. Tijekom tog razdoblja potrebna je klinička procjena bolesti. Ukoliko relaps bolesti nije vjerojatan tijekom razdoblja redukcije doze ali postoje dvojbe u vezi supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, doza sistemskih kortikosteroida može biti brzo smanjena na fiziološke doze. Nakon dostizanja doze od 6 mg metilprednizolona na dan, redukcija doze treba biti sporija kako bi se omogućilo ponovno uspostavljanje osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

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

- Bolesnici koji su ponavljali terapiju sistemskim kortikosteroidima, osobito ukoliko je liječenje trajalo duže od 3 tjedna
- Ukoliko je propisana kratkotrajna terapija unutar godine dana od prekida dugotrajne terapije (mjeseci ili godine)
- Bolesnici koji imaju druge rizike za adrenokortikalnu insuficijenciju, a da to nije egzogena terapija kortikosteroidima
- Bolesnici koji primaju doze sistemskih kortikosteroida veće od 32 mg metilprednizolona na dan
- Bolesnici koji ponovno uzimaju doze uvečer.

Bolesnici bi trebali nositi karticu „Liječenje kortikosteroidima“ koja predstavlja uputu o mjerama opreza u svrhu smanjivanja rizika i koja daje informacije o liječniku koji je propisao kortikosteroide, vrsti lijeka, dozi i trajanju terapije.

Sekundarna adrenokortikalna insuficijencija izazvana lijekovima može se umanjiti postupnim smanjivanjem doze. Ovaj tip relativne insuficijencije može potrajati mjesecima nakon prekida terapije; stoga je u bilo kojoj stresnoj situaciji koja se dogodi tijekom tog razdoblja potrebno ponovno uvesti hormonsku terapiju.

„Sindrom ustezanja“ steroida, koji naizgled nije povezan s adrenokortikalnom insuficijencijom, može se također javiti nakon naglog prekida terapije glukokortikoidima. Ovaj sindrom uključuje simptome poput anoreksije, mučnine, povraćanja, letargije, glavobolje, vrućice, boli u zglobovima, ljuštenja kože, mijalgije, gubitka tjelesne težine i/ili hipotenzije. Smatra se da ti učinci nastaju zbog iznenadne promjene u koncentraciji glukokortikoida više nego zbog niskih razina kortikosteroida.

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

Postoji pojačani učinak kortikosteroida u bolesnika s hipotireozom. Može doći do inhibicije izlučivanja hormona štitnjače, što može utjecati na pogoršanje hipotireoze, stoga je potreban oprez u bolesnika s hipotireozom.

Metabolizam i prehrana

Kortikosteroidi, uključujući metilprednizolon, mogu povisiti razinu šećera u krvi, pogoršati postojeći dijabetes i doprinijeti manifestaciji latentnog dijabetes mellitusa u bolesnika na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima.

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 skrbnike treba upozoriti da se kod uzimanja kortikosteroida mogu javiti teške psihijatrijske nuspojave (vidjeti dio 4.8.). Simptomi se obično javljaju unutar nekoliko dana od početka liječenja. Većina nuspojava povlači se nakon smanjenja doze ili prekida liječenja, iako može biti potrebno specifično liječenje. Bolesnike/skrbnike treba potaknuti da potraže medicinsku pomoć ako se razviju zabrinjavajući psihološki problemi, osobito ako se sumnja na depresivno raspoloženje ili suicidalne misli. Bolesnike/skrbnike treba upozoriti na moguće psihijatrijske poremećaje koji se mogu javiti tijekom ili neposredno nakon smanjenja doze/prekida uzimanje sistemskih kortikosteroida.

Posebnu pažnju treba obratiti pri razmatranju uvođenja kortikosteroida bolesnicima s postojećim ili prijašnjim teškim poremećajima ponašanja u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi. To uključuje manične ili manično-depresivne bolesti ili prethodne steroidne psihoze.

Djelovanje na živčani sustav

Kortikosteroide treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s epileptičkim poremećajima.

Kortikosteroide treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s miastenijom gravis (vidjeti također izjavu o miopatiji u dijelu Učinci na mišićno-koštani sustav).

Iako su kontrolirana klinička ispitivanja pokazala učinkovitost kortikosteroida u brzini rješavanja akutnog pogoršanja multiple skleroze, nisu pokazala utjecaj kortikosteroida na krajnji ishod ili prirodni tijek bolesti. Ispitivanja su pokazala da su potrebne relativno visoke doze kortikosteroida da bi se vidio njihov značajni učinak.

Prijavljeni su ozbiljni događaji povezani s intratekalnom/epiduralnom primjenom lijeka (vidjeti dio 4.8.).

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

Djelovanje na oči

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

Potrebno je redovito nadziranje bolesnika s glaukomom (ili pri glaukomu u obiteljskoj anamnezi) i okularnim herpes simplexom, obzirom da postoji rizik od perforacije rožnice.

Produljeno uzimanje kortikosteroida može izazvati nastanak stražnje subkapsularne katarakte, nuklearne katarakte (posebice u djece), egzoftalmusa i glaukoma s posljedičnim oštećenjem optičkog živca.

Kortikosteroidi mogu povećati učestalost sekundarnih virusnih ili gljivičnih infekcija oka.

Djelovanje na srce

Štetni učinci glukokortikoida na kardiovaskularni sustav, poput dislipidemije ili hipertenzije, mogu predisponirati bolesnike s već postojećim kardiovaskularnim čimbenicima rizika nastanku dodatnih kardiovaskularnih učinaka, ako se primjenjuju visoke doze ili dugotrajno liječenje. Prema tome, u takvih bolesnika je potrebno razborito uvođenje kortikosteroida te obratiti posebnu pozornost na modifikaciju rizika i dodatno praćenje srčane funkcije. Primjena niskih doza i dvodnevnih razmaka u primjeni terapije može smanjiti incidenciju komplikacija kortikosteroidne terapije.

Zabilježeni su slučajevi srčanih aritmija i/ili cirkulatornog kolapsa i/ili srčanog aresta povezanih s brзом intravenskom primjenom velikih doza natrijevog metilprednizolonsukcinata (većih od 500 mg primijenjenih tijekom razdoblja manjeg od 10 minuta). Bradikardija je zabilježena tijekom ili nakon primjene velikih doza natrijevog metilprednizolonsukcinata i ne mora biti povezana s brzinom i trajanjem infuzije.

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

Zbog steroidima induciranog poremećaja elektrolita/gubitka kalija (vidjeti dio 4.8.) poseban oprez treba kod primjene kortikosteroida u bolesnika koji primaju kardioaktivne lijekove poput digoksina.

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.

Djelovanje na krvne žile

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

Potreban je oprez pri primjeni kortikosteroida kod bolesnika koji imaju predispozicije za razvoj tromboflebitisa.

Steroide treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s hipertenzijom.

Djelovanje na probavni sustav

Visoke doze kortikosteroida mogu izazvati akutni pankreatitis.

Glukokortikoidna terapija može prikriti simptome peptičkog ulkusa te se perforacije ili krvarenja mogu pojaviti bez značajne boli. Terapija glukokortikoidima može prikriti peritonitis ili druge znakove ili simptome povezane s gastrointestinalnim poremećajima kao što su perforacija, opstrukcija ili pankreatitis. U kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), rizik za razvoj gastrointestinalnih ulkusa je povećan.

Kortikosteroide treba primjenjivati uz oprez i u bolesnika s nespecifičnim ulceroznim kolitisom koji prijete perforacijom crijeva, s apscesom ili drugim piogenim infekcijama. Oprez je također potreban kod novo učinjenih intestinalnih anastomoza; divertikulusa i aktivnog ili latentnog peptičkog ulkusa.

Djelovanje na jetru i žuč

Ciklička pulsna i.v. primjena metilprednizolona (obično u početnoj dozi ≥ 1 g/dan) može rezultirati oštećenjem jetre izazvanim lijekom, uključujući akutni hepatitis ili povišene vrijednosti jetrenih enzima. Vrijeme do nastupa može biti nekoliko tjedana ili dulje. U većini slučajeva uočeno je povlačenje štetnih događaja nakon prekida primjene lijeka. Potrebno je 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 opisana je kod primjene visokih doza kortikosteroida, a najčešće u bolesnika s poremećajima neuromuskularnog prijenosa (npr. miastenija gravis) ili u bolesnika koji primaju istodobnu terapiju antikolinergicima poput lijekova koji blokiraju neuromuskularnu vezu (npr. pankuronij). Ta je akutna miopatija generalizirana, može uključivati očne i respiratorne mišiće i može uzrokovati kvadriparezu. Može se javiti povećanje kreatinin kinaze.

Kliničko poboljšanje ili oporavak nakon prekida uzimanja kortikosteroida može trajati tjednima i godinama.

Posebna pažnja potrebna je pri razmatranju upotrebe sustavnih kortikosteroida u bolesnika s ranijom miopatijom induciranom kortikosteroidima, kod kojih je potreban pojačan klinički nadzor.

Osteoporoza je štetni događaj povezan s dugotrajnom primjenom visokih doza glukokortikoida (osobit je rizik za postmenopausalne žene) te je potrebno redovito nadziranje bolesnika.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

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

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

Pretrage

Prosječne i visoke doze hidrokortizona ili kortizona mogu dovesti do povišenja krvnog tlaka, zadržavanja soli i vode te mogu povećati izlučivanje kalija. Ti učinci su manje vjerojatni kod sintetičkih derivata osim kada se oni koriste u visokim dozama. Možda će biti potrebno smanjiti unos soli i nadomjestiti kalij. Kortikosteroidi pojačavaju izlučivanje kalcija.

Ozljede, trovanja i komplikacije uslijed postupaka

Sistemske kortikosteroidi nisu indicirani te se stoga ne smiju primjenjivati za liječenje traumatske ozljede mozga. Multicentrično ispitivanje pokazalo je povećanje smrtnosti u 2. tjednu i 6. mjesecu nakon ozljede u bolesnika koji su primali natrijev metilprednizolonsukcinat u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Uzročna povezanost s liječenjem natrijevim metilprednizolonsukcinatom nije utvrđena.

Ostalo

S obzirom da komplikacije liječenja glukokortikoidima ovise o visini doze i trajanju liječenja, u svakom pojedinom slučaju potrebno je donijeti odluku o omjeru rizika i koristi s obzirom na dozu i trajanje liječenja. Za kontrolu stanja koje se liječi potrebno je primjenjivati najnižu moguću dozu kortikosteroida i kad je moguće smanjenje doze, treba je postupno smanjivati.

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 istodobnoj 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 procjene 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 kemoterapeutičima. 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

Solu-Medrol 500 mg i 1000 mg sadrže benzilni alkohol. Za primjenu u novorođenčadi i male djece vidjeti *Upozorenja vezana uz pomoćne tvari* u nastavku.

Kortikosteroidi mogu uzrokovati zaostatak u rastu tijekom rane dojenačke dobi, djetinjstva i adolescencije koji može biti ireverzibilan. Liječenje treba biti ograničeno na minimalnu dozu i najkraće moguće razdoblje. U svrhu minimaliziranja supresije hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi i zaostatka rasta, gdje god je to moguće treba primijeniti pojedinačnu dozu lijeka svaki drugi dan.

Dojenčad i djeca na produljenoj terapiji kortikosteroidima pod posebnim su rizikom od povišenog intrakranijalnog tlaka.

Visoke doze kortikosteroida mogu uzrokovati pankreatitis u djece.

Nakon primjene metilprednizolona u nedonoščadi može se razviti hipertrofična kardiomiopatija te je stoga neophodno provesti odgovarajuću dijagnostičku procjenu uz praćenje funkcije srca i srčanih struktura.

Primjena u starijih bolesnika

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

Pomoćne tvari

Benzilni alkohol

Solu-Medrol 500 mg i 1000 mg sadrže benzilni alkohol (vidjeti dio 2). Konzervans benzilni alkohol može izazvati reakcije preosjetljivosti. Intravenska primjena benzilnog alkohola povezana je s ozbiljnim nuspojavama i smrću u pedijatrijskih bolesnika, uključujući novorođenčad („sindrom dahtanja“). Iako normalne terapijske doze ovog lijeka obično uključuju količine benzilnog alkohola koje su značajno manje od onih zabilježenih kod pojave „sindroma dahtanja“, nije poznata minimalna količina benzilnog alkohola kod koje se može javiti toksičnost. Formulacije koje sadrže benzilni alkohol smiju se primjenjivati u novorođenčadi samo ako je to neophodno i ako nema zamjenskih lijekova. Veća je vjerojatnost da će se toksičnost javiti u nedonoščadi i novorođenčadi niske porođajne težine. Formulacije koje sadrže benzilni alkohol ne smiju se koristiti dulje od jednog tjedna kod djece mlađe od 3 godine, osim ako nije potrebno. Važno je uzeti u obzir ukupnu količinu benzilnog alkohola primljenu iz svih izvora, a velike količine treba koristiti oprezno i samo ako je potrebno, posebno u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, kao i u trudnica ili dojilja, radi rizika od nakupljanja i toksičnosti (metabolička acidoza).

Dostupne su formulacije Solu-Medrola bez benzilnog alkohola.

Natrij

Solu-Medrol 40 mg i 125 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Solu Medrol 500 mg praška i 7,8 ml otapala za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 58,3 mg natrija u svakoj bočici, što odgovara 2,92% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Solu Medrol 1000 mg praška i 15,6 ml otapala za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 116,8 mg natrija u svakoj bočici, što odgovara 5,84% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metilprednizolon je supstrat citokrom P450 enzima i primarno se metabolizira putem enzima CYP3A4. CYP3A4 je glavni enzim velike CYP skupine enzima u jetri odraslog čovjeka. On katalizira 6 β -hidroksilaciju steroida, fazu 1 metabolizma za endogene i sintetske kortikosteroide. Mnogi drugi lijekovi su također supstrati CYP3A4, od kojih neki mogu mijenjati metabolizam glukokortikoida putem indukcije ili inhibicije enzima CYP3A4.

CYP3A4 inhibitori

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

CYP3A4 induktori

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

CYP3A4 supstrati

Prisutnost drugog CYP3A4 supstrata može utjecati na hepatski klirens metilprednizolona te su potrebne odgovarajuće prilagodbe doze.

Neke specifične interakcije su navedene u nastavku:

LIJEK ili djelatna tvar	Interakcija/Djelovanje
Makrolidni antibiotik - TROLEANDOMICIN Antibakterijski lijek - IZONIAZID - SOK OD GREJPA	CYP3A4 INHIBITORI. Moguće je povećanje koncentracije metilprednizolona u plazmi. Potrebno je razmotriti titriranje doze metilprednizolona, kako bi se izbjegla toksičnost. Dodatno, postoji potencijalno djelovanje metilprednizolona na povećanje stope acetilacije i klirensa izoniazida.
Antibiotik, Antituberkulotik - RIFAMPICIN Antikonvulzivi - FENOBARBITAL - FENITOIN	CYP3A4 INDUKTORI. Moguće je smanjenje koncentracije metilprednizolona u plazmi. Tijekom istodobne primjene potrebno je razmotriti povećanje doze metilprednizolona za postizanje željenog učinka.

<p>Antiemetici</p> <ul style="list-style-type: none"> - APREPITANT - FOSAPREPITANT <p>Antimikotici</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL <p>Antivirolici</p> <ul style="list-style-type: none"> - INHIBITORI HIV-PROTEAZE <p>Blokator kalcijevih kanala</p> <ul style="list-style-type: none"> - DILTIAZEM <p>Kontraceptivi (oralni)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETINILESTRADIOL / NORETISTERON <p>Imunosupresiv</p> <ul style="list-style-type: none"> - CIKLOSPORIN <p>Makrolidni antibiotici</p> <ul style="list-style-type: none"> - KLARITROMICIN - ERITROMICIN 	<p>CYP3A4 INHIBITORI (i SUPSTRATI)</p> <p>Izlučivanje metilprednizolona putem jetre može biti smanjeno ili pojačano, rezultirajući povećanjem ili smanjenjem koncentracije metilprednizolona u plazmi. Prilagodba doze može biti potrebna. Veća je vjerojatnost da se tijekom primjene jave nuspojave koje su vezane uz pojedinačnu primjenu svakog lijeka.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Inhibitori proteaze, kao što su indinavir i ritonavir, mogu povećati koncentraciju kortikosteroida u plazmi. 2) Kortikosteroidi mogu inducirati metabolizam inhibitora HIV-proteaza i pri tome smanjiti njihovu koncentraciju u plazmi. <p>Ciklosporin</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tijekom istovremene primjene ciklosporina i metilprednizolona dolazi do uzajamne inhibicije metabolizma, što može povećati koncentraciju jednog ili oba lijeka u plazmi. Stoga je veća mogućnost nastanka nuspojave pri njihovoj istodobnoj primjeni u odnosu na monoterapiju bilo kojeg od njih. 2) Pri istodobnoj primjeni metilprednizolona s ciklosporinom mogu se javiti konvulzije.
<p>Lijek koji potiče farmakokinetiku</p> <ul style="list-style-type: none"> - KOBICISTAT 	<p>CYP3A4 INHIBITOR</p>
<p>Antikonvulzivi</p> <ul style="list-style-type: none"> - KARBAMAZEPIN 	<p>CYP3A4 INDUKTOR (i SUBSTRAT)</p> <p>Izlučivanje metilprednizolona putem jetre može biti smanjeno ili pojačano, rezultirajući povećanjem ili smanjenjem koncentracije metilprednizolona u plazmi. Prilagodba doze može biti potrebna. Veća je vjerojatnost da se tijekom primjene jave nuspojave koje su vezane uz primjenu svakog pojedinačnog lijeka.</p>
<p>Imunosupresivi</p> <ul style="list-style-type: none"> - CIKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS 	<p>CYP3A4 SUPSTRATI</p> <p>Izlučivanje metilprednizolona putem jetre može biti smanjeno ili pojačano, rezultirajući povećanjem ili smanjenjem koncentracije metilprednizolona u plazmi. Prilagodba doze može biti potrebna. Veća je vjerojatnost da se tijekom primjene jave nuspojave koje su vezane uz primjenu svakog pojedinačnog lijeka.</p>
<p>Antikoagulansi (oralni)</p>	<p>INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4</p> <p>Učinak metilprednizolona na oralne antikoagulanse je varijabilan. Prijavljeni su slučajevi povećanja kao i smanjenja djelovanja antikoagulansa kada se primjenjuju istodobno s metilprednizolonom. Stoga je potrebno pratiti koagulacijske parametre da se održi željeni antikoagulacijski učinak.</p>

Antikolinergici - NEUROMUSKULARNI I BLOKATORI	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 Kortikosteroidi mogu utjecati na djelovanje antikolinergika. 1) Prijavljen je slučaj akutne miopatije s istodobnom primjenom visokih doza kortikosteroida i antikolinergika, kao što su neuromuskularni blokatori (vidjeti dio 4.4.). 2) 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	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 Steroidi mogu reducirati djelovanje antikolinesteraza u miasteniji gravis.
Antidijabetici	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 Kortikosteroidi mogu povećati koncentraciju glukoze u krvi, stoga će možda biti potrebno prilagoditi dozu antidijabetika.
Inhibitori aromataze - AMINOGLUTETIMID	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 Supresija nadbubrežne žlijezde posredovana aminoglutetimidom može pogoršati endokrine promjene uzrokovane dugotrajnom glukokortikoidnom terapijom.
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs eng.) visoke doze ACETILSALICILATNE KISELINE	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 1) Moguće su češće pojave gastrointestinalnog krvarenja i čireva kada se kortikosteroidi primjenjuju s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL). 2) Metilprednizolon može povećati klirens visokih doza acetilsalicilatne kiseline, što može dovesti do smanjenja salicilata u serumu. Prekid liječenja metilprednizolonom može dovesti do povećanja razine salicilata u serumu pri čemu može nastati salicilatna toksičnost.
Lijekovi koji smanjuju razinu kalija	INTERAKCIJE KOJE NISU POSREDOVANE CYP3A4 Kada se kortikosteoroidi primjenjuju istodobno s lijekovima koji smanjuju razinu kalija (npr. diuretici), potreban je poseban nadzor bolesnika zbog mogućeg razvoja hipokalijemije. Također postoji povećan rizik od hipokalijemije uz istodobnu primjenu kortikosteroida s lijekovima amfotericin B, ksanteni ili beta2-agonisti.

Kortikosteroidi antagoniziraju hipotenzivni učinak svih antihipertenziva.

Povećan je rizik od hipokalijemije kada se kortikosteroidi primjenjuju istodobno sa srčanim glikozidima.

Inkompatibilnosti

Preporučuje se natrijev metilprednizolonsukcinat primjenjivati odvojeno od drugih tvari koje se primjenjuju u venu kako bi se izbjegle poteškoće vezane uz kompatibilnost i stabilnost lijeka. Lijekovi koji su fizički inkompatibilni u otopini s natrijevim metilprednizolonsukcinatom uključuju

<p style="text-align: center;">H A L M E D</p> <p style="text-align: center;">25 - 04 - 2024</p> <p style="text-align: center;">O D O B R E N O</p>

alopurinolnatrij, doksapramklorid, tigeciklin, diltiazemklorid, kalcijev glukonat, vekuronij bromid, rokuronij bromid, cisatrakurij besilat, glikopirolat i propofol (vidjeti dio 6.2.).

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 natrijevog metilprednizolonsukcinata na ljudsku reprodukciju, ovaj lijek treba primjenjivati tijekom trudnoće samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za majku i fetus.

Premda je pojava neonatalne adrenalne insuficijencije rijetka u novorođenčadi koja je bila izložena kortikosteroidima u materinici, potrebno je pažljivo pratiti i procijeniti znakove adrenalinske insuficijencije u novorođenčadi čije su majke dobile znatne doze kortikosteroida za vrijeme trudnoće.

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 njezine rizike.

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

Solu-Medrol 500 mg i 1000 mg sadrže konzervans benzilni alkohol. Benzilni alkohol može prijeći kroz placentu (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Kortikosteroidi se izlučuju u malim količinama u majčinom mlijeku. Doze do 40 mg metilprednizolona na dan vjerojatno neće uzrokovati sistemske učinke u dojenčeta. Dojenčad majki koje uzimaju više doze mogu imati određen stupanj adrenalne supresije. Ovaj lijek treba primjenjivati tijekom dojenja samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za majku i dojenče. Solu-Medrol 500 mg i 1000 mg sadrže konzervans benzilni alkohol (vidjeti dio 4.4).

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

U normalnim okolnostima se terapija lijekom Solu-Medrol smatra kratkotrajnom. Međutim, potrebno je uzeti u obzir vjerojatnost nuspojava koje su povezane s kortikosteroidnom terapijom, posebice kod primjene visokih doza (vidjeti dio 4.4.).

Sljedeće nuspojave prijavljene su prilikom intratekalne/epiduralne primjene lijeka koja je kontraindicirana: arahnoiditis, funkcionalni gastrointestinalni poremećaji, poremećaj funkcije mjehura, glavobolja, meningitis, parapareza/paraplegija, napadaji, senzorni poremećaji.

Organski sustav	Učestalost: Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>	Oportunističke infekcije; Infekcije (vidjeti dio 4.4.); Peritonitis#
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Kaposijev sarkom (prijavljen u bolesnika koji su primali kortikosteroidnu terapiju. Prestanak terapije kortikosteroidima može rezultirati kliničkom remisijom).
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Leukocitoza
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Preosjetljivost na lijek; anafilaktičke reakcije; anafilaktoidne reakcije
<i>Endokrini poremećaji</i>	Razvoj Cushingoidnog stanja; Supresija hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi; Sindrom prekida steroidne terapije (uključujući vrućicu, rinitis, konjunktivitis, bolne kožne čvoriće i gubitak tjelesne težine)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Metabolička acidoza; Epiduralna lipomatoza; Zadržavanje natrija i vode; Hipokalijemijska alkalozna; Dislipidemija; Poremećaj tolerancije glukoze; Povećanje potrebe za inzulinom (ili oralnim hipoglikemicima u bolesnika koji boluju od dijabetesa); Lipomatoza; Povećanje apetita (što može dovesti do povećanja tjelesne težine)
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Široki spektar psihijatrijskih reakcija, uključujući poremećaje afektivnog ponašanja (uključujući depresivno raspoloženje, euforično raspoloženje, labilnost, ovisnost o lijekovima, suicidalne misli); Psihotične reakcije (uključujući maniju, deluzije, halucinacije i shizofreniju); Poremećaj kognitivnih funkcija; Promjene osobnosti; Konfuzija; Anksioznost; Poremećaji spavanja; Promjene raspoloženja; Poremećaji ponašanja; Razdražljivost. Događaji su česti i mogu se javiti i u odraslih i u djece. U odraslih, učestalost tih događaja je procijenjena na 5-6%. Psihološki učinci zabilježeni su i pri prekidu terapije; učestalost je nepoznata.
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Povišen intrakranijalni tlak s papiloedemom (benigna intrakranijalna hipertenzija); Napadaji; Amnezija; Kognitivni poremećaji; Omaglica; Glavobolja
<i>Poremećaji oka</i>	Korioretinopatija; Katarakta; Glaukom; Egzoftalmus, stanjenje rožnice ili bjeloočnice, egzacerbacija oftalmičkih viralnih ili gljivičnih oboljenja, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4).
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Vrtoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	Kongestivno zatajenje srca u osjetljivih bolesnika; Srčana aritmija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Trombotski događaji Hipertenzija Hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>	Plućna embolija Štucanje

<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Peptički ulkus (s mogućom perforacijom i krvarenjem); Perforacija crijeva; Želučano krvarenje; Pankreatitis; Ulceracija jednjaka; Ezofagitis; Abdominalna distenzija; Abdominalna bol; Proljev; Dispepsija; Ezofagusna kandidijaza; Mučnina; Povraćanje; Loš okus u ustima
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Hepatitis [†] , povišene vrijednosti jetrenih enzima (povećanje razine alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST))
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Angioedem; Pojačana dlakavost; Petehije; Ekhimoze; Atrofija kože; Eritem; Pojačano znojenje; Strije; Osip; Svrbež; Urtikarija; Akne; Hipopigmentacija, Hiperpigmentacija, Telangiektazija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Mišićna slabost; Mijalgija; Miopatija; Atrofija mišića; Osteoporoza; Osteonekroza; Patološke frakture; Neuropatska artropatija; Artralgijska; Usporavanje rasta
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Nepravilnosti u menstrualnom ciklusu, amenoreja
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Usporeno cijeljenje rana; Periferni edem; Slabost; Malaksalost; Reakcija na mjestu primjene injekcije
<i>Pretraga</i>	Povišen intraokularni tlak; Smanjena tolerancija na ugljikohidrate; Snižena razina kalija u krvi; Povišena razina kalcija u urinu; Povišena razina alkalne fosfataze u krvi; Povišena razina ureje u krvi; Supresija reakcija na kožne testove*
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Kompresivna fraktura kralježnice; Ruptura tetive

*Nije standardni pojam rječnika MedDRA

[†]Hepatitis je prijavljen većinom kod intravenske primjene (vidjeti dio 4.4.).

#Peritonitis može biti primarni pojavni znak ili simptom gastrointestinalnog poremećaja kao što je perforacija, opstrukcija ili pankreatitis (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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Ne postoji klinički sindrom akutnog predoziranja s natrijevim metilprednizolonsukcinatom. Metilprednizolon je moguće odstraniti dijalizom. Nakon kroničnog predoziranja postoji mogućnost adrenalne supresije koju treba pratiti postupnim smanjenjem doze tijekom određenog vremena. U takvom slučaju potrebno je pratiti bolesnika tijekom bilo koje slijedeće stresne epizode.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Metilprednizolon je kortikosteroid s protuupalnom aktivnošću barem pet puta jačom od hidrokortizona. Pojačano odvajanje glukokortikoidnih i mineralokortikoidnih učinaka reducira pojavu zadržavanja natrija i vode.

<p style="text-align: center;">H A L M E D 25 - 04 - 2024 ODOBRENO</p>
--

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika metilprednizolona je linearna, neovisno o putu primjene.

Apsorpcija

Najviše koncentracije metilprednizolona u plazmi od 454 ng/ml postignute su jedan sat nakon primjene intramuskularne injekcije od 40 mg u 14 odraslih muških dobrovoljaca. Nakon 12 sati koncentracija metilprednizolona se smanjila na 31,9 ng/ml, a 18 sati nakon primjene doze prisutnost metilprednizolona nije se mogla utvrditi.

Distribucija

Metilprednizolon se u tkivima široko rasprostranjuje, prelazi krvno-moždanu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko.

Njegov prividni volumen distribucije je otprilike 1,4 l/kg. Vežanje metilprednizolona na bjelančevine plazme iznosi oko 77%.

Biotransformacija

U ljudi se metilprednizolon do neaktivnih metabolita metabolizira u jetri.

Glavni metaboliti su 20 α - hidrosimetilprednizolon i 20 β – hidrosimetilprednizolon. Metabolizam se u jetri odvija primarno preko CYP3A4 (za popis interakcija s lijekovima temeljem metabolizma putem CYP3A4 vidjeti dio 4.5.)

Poput mnogih supstrata CYP3A4, metilprednizolon također može biti supstrat za ATP-vezujući kazetni (ABC) transportni protein p-glikoprotein, što može utjecati na raspodjelu u tkivima i interakcije s drugim lijekovima.

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju urinom.

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije 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 službeno procijenjen u ispitivanjima karcinogenosti.

Mutagenost

Metilprednizolon nije službeno procijenjen 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, povećanje embriofetalne smrtnosti, povećana incidencija malformacija u mladunčadi (rascjepa nepca) i intrauterini zastoje rasta.

Pokazalo se da su kortikosteroidi teratogeni u puno vrsta životinja kada su se primjenjivali u dozama ekvivalentnima, sličnima ili manjima od onih u ljudi: povećana učestalost kardiovaskularnih malformacija i smanjene tjelesne težine kod mladunčadi štakorica liječenih metilprednizonom, 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

Prašak:

saharoza (samo Solu-Medrol 40 mg)
natrijev dihidrogenfosfat, hidrat
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
natrijev hidroksid 10%-tna otopina

Otapalo:

benzilni alkohol (E1519) (samo Solu-Medrol 500 mg i 1000 mg)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Intravenska kompatibilnost i stabilnost otopine natrijevog metilprednizolonsukcinata s drugim lijekovima u intravenskoj smjesi ovisi o pH smjese, koncentraciji, vremenu, temperaturi i sposobnosti otapanja metilprednizolona. Stoga se preporučuje, kad god je to moguće, a kako bi se izbjegli problemi kompatibilnosti i stabilnosti, da se natrijev metilprednizolonsukcinat primjenjuje odvojeno od drugih lijekova ili i.v. pritiskom kroz i.v. komore ili primjenom "piggy-back" metode (vidjeti dio 4.5.)

6.3. Rok valjanosti

Neotvorene bočice:

Solu-Medrol 40 mg (sadrži saharozu), 125 mg: 2 godine
Solu-Medrol 500 mg, 1000 mg: 5 godina

Solu-Medrol 40 mg:

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon rekonstitucije s otapalom:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u primjeni je 48 sati uz čuvanje na temperaturi od 2-8°C. Ako se čuva ispod 25°C treba se odmah upotrijebiti.

Rekonstituirana otopina dodatno razrijeđena za infuziju:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane i dodatno razrijeđene otopine u primjeni je 24 sata uz čuvanje na temperaturi od 2-8°C. Ako se čuva na temperaturi 20-25°C treba se upotrijebiti kroz 3 sata.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako način otvaranja/rekonstitucije/ razrijeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika.

Solu-Medrol 125 mg, 500 mg, 1000 mg:

Rekonstituirana otopina:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 12 sati uz čuvanje na temperaturi do 25°C. S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana otopina mora se odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika.

Rekonstituirana otopina dodatno razrijeđena za infuziju:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine za intravensku infuziju u primjeni, razrijeđene sa 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida, 5%-tnom otopinom glukoze ili 5%-tnom otopinom glukoze u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida je 3 sata od rekonstitucije uz čuvanje na temperaturi od 20°C do

H A L M E D
25 - 04 - 2024
O D O B R E N O

25°C ili 24 sata od rekonstitucije uz čuvanje na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena otopina mora se odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Solu-Medrol 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1000 mg: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Solu-Medrol 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: staklena bočica s praškom u donjem odjeljku i 1 ml otapala u gornjem odjeljku

Solu-Medrol 125 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: staklena bočica s praškom u donjem odjeljku i 2 ml otapala u gornjem odjeljku

Solu-Medrol 500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: staklena bočica s praškom i staklena bočica sa 7,8 ml otapala

Solu-Medrol 1000 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: staklena bočica s praškom i staklena bočica s 15,6 ml otapala

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

UPUTE ZA UPOTREBU DVODIJELNE BOČICE ("Act-O-Vial"):

1. Pritisnuti plastični aktivator da se otapalo protisne u donji dio.
2. Nježno tresti da se lijek otopi.
3. Ukloniti plastični umetak koji pokriva centar čepa.
4. Sterilizirati vrh čepa.
5. Uvesti iglu kroz centar čepa tako da je vrh malo vidljiv. Okrenuti bočicu i izvući dozu.

UPUTE ZA UPOTREBU BOČICE:

U aseptičkim uvjetima dodati otapalo u bočicu sa sterilnim praškom. Koristiti samo priloženo otapalo.

PRIPREMA OTOPINA ZA INTRAVENSKU INFUZIJU:

Za pripremu otopine za intravensku infuziju, prvo se otopi Solu-Medrol sterilni prašak prema uputi. Terapija može započeti primjenom lijeka Solu-Medrol intravenski kroz najmanje 5 minuta (doze < 250 mg) do najmanje 30 minuta (doze > 250 mg). Sljedeće doze se pripremaju i primjenjuju na isti način. Prema potrebi terapija može biti primijenjena u razrijeđenim otopinama miješanjem otopljenog lijeka s 5% glukozom, fiziološkom otopinom ili izotoničnom otopinom 5% glukoze u fiziološkoj otopini.

Nisu preporučena druga otapala osim navedenih.

Za rok valjanosti i uvjete čuvanja tijekom primjene molimo vidjeti dio 6.3.

Parenteralne lijekove prije uporabe treba vizualno provjeriti obzirom na prisutnost stranih čestica i promjenu boje. Pripremljena otopina je bistra ili blago opalescentna, bezbojna ili slabo žuta. Ne upotrebljavajte otopinu ukoliko je mutna ili ima talog.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H A L M E D
25 - 04 - 2024
ODOBRENO

Solu Medrol 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-208583910
Solu Medrol 125 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-495302524
Solu Medrol 500 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-649886548
Solu Medrol 1000 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-914993276

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. lipnja 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. srpnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. travnja 2024.

H A L M E D
25 - 04 - 2024
ODOBRENO