POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Medrol® 4 mg tablete
Medrol® 16 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 4 mg metilprednizolona.
Ena tableta vsebuje 16 mg metilprednizolona.

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Glukokortikoide je treba obravnavati kot simptomatsko terapijo, razen pri nekaterih endokrinih boleznih, kjer se uporabljajo kot substitucijsko zdravljenje.
Zdravilo Medrol (metilprednizolon) je indicirano pri naslednjih boleznih:

NEENDOKRINE BOLEZNI

1. Revmatične bolezni

Kot dodatna terapija za kratkotrajno uporabo (za premostitev akutnih epizod ali poslabšanj) pri:

- psoriatičnem artritisu
- revmatoidnem artritisu, vključno z juvenilnim revmatoidnim artritisom (v nekaterih primerih utegne biti potrebno vzdrževalno zdravljenje z majhnimi odmerki)
- ankilozirajočem spondilitisu
- akutnem in subakutnem burzitisu
- akutnem nespecifičnem tenosinovitisu
- akutnem uričnem artritisu
- potravmatskem osteoartritisu
- osteoartritičnem sinovitisu
- epikondilitisu

2. Sistemske vezivnotkivne bolezni

Med poslabšanjem ali kot vzdrževalno zdravljenje:

- sistemskega lupusa eritematozusa
- dermatomiozitisa (polimiozitisa)
- revmatične polimialgije
- gigantoceličnega arteriitisa
- akutnega revmatičnega karditisa

3. Dermatološke bolezni

- pemfigus
- bulozni herpetiformni dermatitis
- težak multiformni eritem (Stevens-Johnsonov sindrom)
- eksfoliacijski dermatitis

- fungioidna mikoza
- težka psoriaza
- težak diseboroični dermatitis

4. Alergijske bolezni

Obvladovanje težkih ali nevarnih alergijskih stanj, ki jih ni mogoče umiriti z ustrezno uporabo konvencionalnih zdravil, pri:

- sezonskem ali celoletnem alergijskem rinitisu
- serumski bolezni
- bronhialni astmi
- preobčutljivostnih reakcijah na zdravila
- kontaktnem dermatitisu
- atopijskem dermatitisu

5. Očesne bolezni

Težke akutne in kronične alergijske in vnetne bolezni oči in njihovih adneksov, npr.:

- alergijski ulkusi na robu roženice
- oftalmični herpes zoster
- vnetje sprednjega segmenta
- difuzen posteriorni uveitis in horioiditis
- simpatična oftalmija
- alergijski konjunktivitis
- keratitis
- horioretinitis
- nevritis vidnega živca
- iritis in iridociklitis

6. Bolezni dihal

- simptomatska pljučna sarkoidoza
- Loefflerjev sindrom, ki ga ni mogoče obvladati drugače
- berilioza
- fulminantna ali diseminirana pljučna tuberkuloza, če je sočasno uporabljena ustrezna protituberkulozna kemoterapija
- aspiracijski pnevmonitis

7. Hematološke bolezni

- idiopatska trombocitopenična purpura pri odraslih
- sekundarna trombocitopenija pri odraslih
- pridobljena (avtoimunska) hemolitična anemija
- eritroblastopenija
- prirojena (eritroidna) hipoplastična anemija

8. Neoplastične bolezni

Za paliativno zdravljenje:

- levkemij in limfomov pri odraslih
- akutne otroške levkemije

9. Stanja z edemi

Za sprožitev diureze ali obvladanje proteinurije pri nefrotskem sindromu brez uremije, idiopatskem ali zaradi sistemskega lupusa eritematozusa.

10. Bolezni prebavil

Za premostitev kritičnih obdobij bolezni pri:

- ulceroznem kolitisu
- Crohnovi bolezni

11. Živčevje

- akutna poslabšanja multiple skleroze
- edem zaradi možganskega tumorja

12. Razno
    - tuberkulozni meningitis s subarahnoidnim blokom ali grozečim blokom, če se uporablja sočasno z ustrezno antituberkulozno medikamentozno terapijo
    - trihinoza z nevrološko prizadetostjo ali prizadetostjo miokarda

13. Presaditve organov

ENDOKRINE BOLEZNI
- primarna ali sekundarna insuficienca skorje nadledvičnih žlez
  (Prva izbira sta hidrokortizon ali kortizon. Kjer je primerno, je mogoče uporabiti sintetične analoge, skupaj z mineralokortikoidi; dodajanje mineralokortikoidov je posebej pomembno pri dojenčkih.)
- prirojena adrenalna hiperplazija
- nesupurativni tiroiditis
- hiperkalcemija pri rakavih boleznih

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Začetni odmerek je lahko od 4 do 48 mg metilprednizolona na dan, odvisno od bolezni. V blažjih primerih praviloma zadoščajo manjši odmerki, pri nekaterih bolnikih pa so lahko potrebni začetni odmerki tudi večji. Bolezni, pri katerih utegne biti indicirano zdravljenje z velikimi odmerki, so med drugim multipla skleroza (200 mg/dan), možganski edem (200 do 1000 mg/dan) in presaditev organa (do 7 mg/kg/dan). Če v primernem času ni zadostnega kliničnega odziva, je treba zdravilo Medrol opustiti in bolniku uvesti drugo primerno zdravljenje. Kadar moramo zdravilo po dolgotrajnem zdravljenju opustiti, naj bo opuščanje postopno in ne nenadno. Ko se pojavi ustrezen učinek, vzdrževalni odmerek določimo tako, da začetni odmerek postopoma in v ustreznih časovnih presledkih zmanjšujemo, dokler ni dosežen najmanjši odmerek, ki je klinično učinkovit. Zavedati se moramo, da je treba odmerjanje zdravila prilagajati.

Odmerjanje moramo prilagoditi pri:
- spremembi kliničnega stanja zaradi remisije ali poslabšanja bolezenskega dogajanja
- bolnikovi individualni odzivnosti na zdravilo
- bolnikovi izpostavljenosti stresnim stanjem, ki niso neposredno povezana z zdravljeno boleznijo

V zadnjem primeru je pogosto potrebno povečanje odmerka zdravila Medrol skladno z bolnikovim stanjem. Poudariti je treba, da se potrebni odmerki razlikujejo in jih je treba prilagoditi posameznemu bolniku, njegovi bolezni in odzivu.

ZDRAVLJENJE VSAK DRUGI DAN
Zdravljenje vsak drugi dan je način odmerjanja, ko vzame bolnik vsako drugo jutro dvojni običajni dnevni odmerek kortikosteroida. Namen tega je zagotoviti bolniku, ki potrebuje dolgotrajno terapijo s farmakološkimi odmerki, koristne učinke kortikoidov in hkrati čim bolj zmanjšati določene neželene učinke, med drugim zavrtje hipofizno-adrenalne osi, Cushingoidne znake, simptome odtegnitve kortikoidov in zastoja rasti pri otrocih.

4.3 Kontraindikacije

- znana preobčutljivost metilprednizolon ali katerokoli pomožno snov zdravila Medrol
- sistemske glivične okužbe

RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE
- posebej ogrožene skupine
  Otroci, diabetiki, hipertenzivni bolniki ter bolniki s predhodnimi psihiatričnimi motnjami, določenimi okužbami, npr. tuberkulozo, ali nekaterimi virusnimi boleznimi, npr. herpesom ali

pasovcem, povezanimi z očesnimi simptomi, morajo biti pod strogim zdravniškim nadzorom, njihovo zdravljenje pa mora biti čim krajše (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki iz spodaj navedenih posebej ogroženih skupin morajo biti pod strogim zdravniškim nadzorom in naj zdravilo dobivajo čim krajši čas:

- Otroci: pri otrocih, ki dlje časa dobivajo vsakodnevne odmerke glukokortikoidov, lahko pride do zastoja rasti. Takšno shemo uporabljamo za najresnejše indikacije. Z zdravljenjem vsak drugi dan je ponavadi možno preprečiti neželene učinke ali jih omejiti na najmanjšo mero.
- Diabetiki: manifestacije latentne sladkorne bolezni ali povečana potreba po inzulinu oz. peroralnih antidiabetikih.
- Hipertenzivni bolniki: poslabšanje arterijske hipertenzije.
- Bolniki s predhodnimi psihiatričnimi motnjami: glukokortikoidi lahko poslabšajo obstoječo čustveno nestabilnost ali psihotične motnje.

Zapleti zdravljenja z glukokortikoidi so odvisni od velikosti odmerka in trajanja zdravljenja. V vsakem posameznem primeru je treba presoditi velikost odmerka, trajanje zdravljenja, njegovo tveganje in koristi ter način zdravljenja (dnevno ali intermitentno).

Zdravljenje naj bo praviloma čim krajše. Med kroničnim zdravljenjem je potreben zdravniški nadzor (glejte poglavje 4.2). Za obvladovanje bolezni uporabimo najmanjši možni odmerek kortikosteroida; kadar odmerek zmanjšujemo, mora biti zmanjšanje postopno. Tudi prekinitev kroničnega zdravljenja mora potekati pod zdravniškim nadzorom (postopno opuščanje, ocena delovanja skorje nadledvičnih žlez). Najpomembnejši simptomi insuficience skorje nadledvičnih žlez so astenija, ortostatska hipotenzija in depresija.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kortikosteroidi in so podvrženi dodatnemu stresu, je indicirano povečanje odmerka hitro delujočih kortikosteroidov pred stresnim obdobjem, med njim in po njem.

Kortikosteroidi lahko prikrijejo nekatere znake okužbe, med njihovo uporabo se lahko pojavijo nove okužbe. Med uporabo kortikosteroidov se lahko pojavita zmanjšana odpornost in širjenje okužb.

Bolniki zdravljeni s kortikosteroidi, ne smejo biti cepljeni proti črnim kozam. Pri bolnikih zdravljenih s kortikosteroidi (zlasti v velikih odmerkih), se zaradi možne nevarnosti nevroloških zapletov in odsotnosti protitelesnega odziva ne sme opravljati drugih imunizacij.

Pri aktivni tuberkulozi uporabljamo zdravilo Medrol pri fulminantni ali diseminirani tuberkulozi, kjer se kortikosteroid uporablja skupaj z ustreznimi protituberkuloznimi zdravili. Če kortikosteroide dajemo bolnikom z latentno tuberkulozo ali tuberkulinsko reaktivnostjo, je potrebno skrbno opazovanje, ker se bolezen lahko reaktivira. Med dolgotrajnim zdravljenjem s kortikosteroidi morajo ti bolniki dobivati kemoprofilakso.

Ni enotnega mnenja o tem, ali kortikosteroidi povzročajo peptične razjede. Zdravljenje z glukokortikoidi lahko prikrije simptome peptične razjede, perforacija ali krvavitev se lahko pojavita brez občutne bolečine.

Pri bolnikih, ki dobivajo velike odmerke glukokortikoidov, je zmanjšana odpornost, zato je povečana dovzetnost za glivične ter bakterijske in virusne okužbe.

Insuficienci nadledvične žleze, povzročeni z glukokortikoidi, se lahko izognemo s postopnim zmanjševanjem odmerka. Vendar delna insuficienca lahko traja še več mesecev po končanem zdravljenju. Če v tem obdobju pride do kake stresne situacije, je treba obnoviti hormonsko zdravljenje. Ker je lahko moteno tudi izločanje mineralokortikoidov, je treba hkrati dodajati sol in/ali mineralokortikoid.

Kortikosteroidi imajo večji učinek pri bolnikih s hipotiroidizmom in cirozo.

Pri ulceroznem kolitisu kortikosteroide uporabljamo previdno v primeru grozeče perforacije, abscesa ali druge gnojne okužbe, pri divertikulitisu, svežih črevesnih anastomozah, aktivni ali latentni peptični razjedi, ledvični insuficienci, hipertenziji, osteoporozi ali miasteniji gravis.

Zdravljenje s kortikoidi je treba upoštevati pri vrednotenju rezultatov cele vrste bioloških testov in vrednosti (npr. kožnih testov, koncentracije ščitničnih hormonov).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

ZAŽELENO MEDSEBOJNO DELOVANJE
Pri zdravljenju fulminantne ali diseminirane pljučne tuberkuloze in tuberkuloznega meningitisa s subarahnoidnim blokom ali če obstaja možnost za tak dogodek, metilprednizolon uporabljamo hkrati z ustrezno antituberkulozno medikamentozno terapijo.

NEŽELENO MEDSEBOJNO DELOVANJE
- Kombinacija glukokortikoidov in ulcerogenih zdravil (npr. salicilatov in nesteroidnih antirevmatikov) povečuje tveganje za gastrointestinalne zaplete.
- Kombinacija glukokortikoidov in tiazidnih diuretikov povečuje tveganje za glukozno intoleranco.
- Glukokortikoidi lahko pri diabetikih povečajo potrebo po inzulinu ali peroralnih antidiabetikih.
- Bolniki, zdravljeni s kortikosteroidi, ne smejo biti cepljeni proti črnim kozam. Pri bolnikih, zdravljenih s kortikosteroidi (zlasti v velikih odmerkih), se zaradi možne nevarnosti nevroloških zapletov in odsotnosti protitelesnega odziva ne sme opravljati drugih imunizacij.
- Pri hipoprotrombinemiji je potrebna previdnost pri kombinaciji acetilsalicilne kisline in kortikosteroidov.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nekateri poskusi na živalih so pokazali, da lahko kortikosteroidi, ki so jih v velikih odmerkih dajali samicam, povzročijo malformacije ploda.

Ustreznih reprodukcijskih raziskav glukokortikoidov pri ljudeh ni bilo. Zato je treba pred uporabo teh zdravil pri nosečnicah, doječih materah in ženskah v rodni dobi pretehtati možne koristi in nevarnosti za mater, zarodek in plod. Glukokortikoide med nosečnostjo uporabljamo le, če je res potrebno. Če kronično zdravljenje s kortikosteroidi med nosečnostjo prekinemo (tako kot pri drugih kroničnih zdravljenjih), to naredimo postopoma (glejte tudi poglavje 4.2).

V nekaterih primerih (npr. substitucijsko zdravljenje insuficience skorje nadledvičnih žlez) pa moramo zdravljenje nadaljevati ali celo povečati odmerek. Kortikosteroidi zlahka prehajajo skozi placento. Novorojenčke, katerih matere so med nosečnostjo dobivale večje odmerke glukokortikoidov, je treba skrbno opazovati in iskati morebitne znake adrenalne insuficience.

Ni znano, če kortikosteroidi vplivajo na porod.

Kortikosteroidi se izločajo v materinem mleku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Motnje vida so sicer redek neželen učinek, vendar velja previdnost pri bolnikih, ki upravljajo z vozili ali stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pojavijo se lahko sistemski neželeni učinki. Med kratkotrajnim zdravljenjem so redki, vendar moramo biti nanje vseeno zelo pozorni. To velja za spremljanje zdravljenja z vsemi kortikoidi, ne samo s posameznimi pripravki.

Možni neželeni učinki glukokortikoidov, kakršen je metilprednizolon, so:

MOTNJE TEKOČIN IN ELEKTROLITOV
Povprečni in veliki odmerki hidrokortizona ali kortizona lahko povzročijo mineralokortikoidne učinke. Ti učinki so pri sintetičnih pripravkih manj verjetni, razen če jih uporabljamo v velikih odmerkih. Včasih je potrebna omejitev soli v prehrani in dodajanje kalija.
- povečano izločanje kalcija
- zastajanje natrija
- srčno popuščanje pri rizičnih bolnikih
- hipertenzija, zastajanje tekočine, izgubljanje kalija in hipokalemična alkaloza

MIŠIČNO-SKELETNI
- steroidna miopatija
- mišična slabost
- osteoporoza: osteoporoza je pogost, a redkeje diagnosticiran neželeni učinek dolgotrajne uporabe velikih odmerkov glukokortikoidov
- aseptična nekroza
- kompresijski zlomi vretenc
- patološki zlomi

GASTROINTESTINALNI
- peptična razjeda z možno perforacijo in krvavitvijo
- želodčna krvavitev
- pankreatitis
- ezofagitis
- perforacija črevesa

DERMATOLOŠKI
- slabše celjenje ran
- petehije in ekhimoze
- tanka, krhka koža

PRESNOVNI
- negativna bilanca dušika zaradi katabolizma beljakovin

NEVROLOŠKI
- zvišan intrakranialni tlak
- cerebralni pseudotumor
- psihične motnje: med uporabo kortikosteroidov se lahko pojavijo duševne motnje, kot so evforija, nespečnost, nihanja razpoloženja, osebnostne spremembe in hude depresije do jasnih psihotičnih manifestacij
- konvulzije
- vrtoglavica

ENDOKRINI
- motnje menstruacijskega ciklusa, amenoreja
- razvoj Cushingoidnega sindroma
- zavrtje hipofizno-adrenalne osi
- zmanjšana toleranca za ogljikove hidrate
- manifestacija latentne sladkorne bolezni
- povečana potreba po inzulinu oz. peroralnih antidiabetikih pri sladkornih bolnikih
- zastoj rasti pri otrocih

ALERGIJSKE REAKCIJE
- angioedem

OČESNI

- dolgotrajna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči posteriorno subkapsulno katarakto, glavkom z možno okvaro vidnega živca in poveča možnost sekundarnih glivičnih ali virusnih okužb očesa
- pri bolnikih z očesnim herpesom simpleksom moramo kortikosteroide uporabljati previdno, ker obstaja možnost perforacije roženice
- zvišan intraokularni tlak
- eksoftalmus

SRČNOŽILNI
- pri velikih odmerkih se lahko pojavi tahikardija

IMUNSKI SISTEM
- prikritje okužbe
- aktiviranje latentnih okužb
- oportunistične okužbe
- preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso
- zavre lahko reakcije na kožne teste

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnega sindroma akutnega prevelikega odmerjanja metilprednizolona ne poznamo.
Kronično preveliko odmerjanje povzroči značilne Cushingove simptome. Metilprednizolon je možno dializirati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, enokomponentna zdravila - glukokortikoidi
Oznaka ATC: H02AB04

Metilprednizolon spada med sintetične glukokortikoide.

Glukokortikoidi difundirajo skozi celične membrane in se vežejo na specifične citoplazemske receptorje. Nastali kompleksi vstopijo v celično jedro, se vežejo na DNA (kromatin) in spodbudijo transkripcijo mRNA in nato beljakovinsko sintezo različnih encimov, ki na koncu povzročijo učinke sistemske uporabe glukokortikoidov.

Glukokortikoidi pomembno vplivajo na vnetna in imunska dogajanja, pa tudi na presnovo ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob. Delujejo tudi na srce in ožilje, skeletne mišice in osrednje živčevje.

<u>Vpliv na vnetna in imunska dogajanja</u>
Večinoma gre terapevtska uporaba glukokortikoidov na račun njihovih protivnetnih, imunosupresijskih in antialergijskih lastnosti. Te povzročijo:
- zmanjšanje števila imunsko aktivnih celic v bližini vnetnega žarišča
- zmanjšano vazodilatacijo
- stabilizacijo lizosomskih membran
- inhibicijo fagocitoze
- zmanjšanje nastajanja prostaglandinov in sorodnih posrednikov vnetja

Odmerek 4,4 mg metilprednizolonacetata (4 mg metilprednizolona) ima enak glukokortikosteroidni (protivnetni) učinek kot 20 mg hidrokortizona. Metilprednizolon ima le minimalen mineralokortikoidni učinek (200 mg metilprednizolona ustreza 1 mg deoksikortikosterona).

<u>Vpliv na presnovo ogljikovih hidratov in beljakovin</u>

Glukokortikoidi povzročijo katabolizem beljakovin. Sproščene aminokisline se v jetrih z glukoneogenezo spremenijo v glukozo in glikogen. Absorpcija glukoze v perifernih tkivih se zmanjša, kar lahko povzroči hiperglikemijo in glikozurijo, zlasti pri bolnikih, nagnjenih k sladkorni bolezni.

Vpliv na presnovo maščob
Glukokortikoidi delujejo lipolitično, zlasti na ude. Imajo tudi lipogen učinek, ki je najočitnejši na prsih, vratu in glavi. Vse to povzroči prerazporeditev telesne maščobe.

Največja farmakološka aktivnost kortikosteroidov zaostaja za največjo koncentracijo v krvi, kar nakazuje, da je večina njihovih učinkov posledica spremenjene encimske aktivnosti, ne pa neposrednih učinkov zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Perfuzija *in vivo* v človeškem tankem črevesu je pokazala, da se steroidi absorbirajo predvsem v proksimalnem delu tankega črevesa. Absorpcija v distalnem delu je okrog 50 % deleža v proksimalnem.
Pri človeku se metilprednizolon šibko in disociabilno veže z albuminom in transkortinom. Vezanega je približno 40 do 90 % zdravila. Presnova metilprednizolona poteka v jetrih in je kakovostno podobna presnovi kortizola. Glavna presnovka sta 20 beta-hidroksimetilprednizolon in 20 beta-hidroksi-6 alfa-metilprednizon. Presnovki se izločijo v urinu kot glukuronidi, sulfati in nekonjugirane spojine. Konjugacijske reakcije potekajo v prvi vrsti v jetrih in do neke mere v ledvicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti zdravila

Med peroralno uporabo je LD50 pri podganah in miših več kot 5000 mg/kg. Najpomembnejši klinični manifestaciji, opazni le pri največjih odmerkih, sta depresija in ataksija.
Študije toksičnosti po večkratni uporabi pri podganah in psih niso pokazale toksičnih učinkov in živali so zdravilo praviloma dobro prenašale.
Študije teratogenosti so pri kuncih pokazale spremembe, ki so pri kortikosteroidih pogoste (palatoshiza, encefalokela in hidrocefalus). O kancerogenosti in mutagenosti kortikosteroidov ni dokazov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Medrol 4 mg tablete: laktoza monohidrat, koruzni škrob, saharoza, kalcijev stearat.
Medrol 16 mg tablete: laktoza monohidrat, koruzni škrob, saharoza, kalcijev stearat, tekoči parafin.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25° C.
Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Medrol 4 mg tablete: škatla s stekleničko s 30 tabletami.

Medrol 16 mg tablete: škatla s 50 tabletami (5 x 10 tablet v PVC/Al pretisnem omotu).

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

9. DATUM DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.4.2006