CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metypred, 4 mg, tabletki
Metypred, 16 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera odpowiednio 4 mg lub 16 mg metyloprednizolonu (*Methylprednisolonum)*.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 70 mg laktozy jednowodnej w tabletce 4 mg oraz 131 mg laktozy jednowodnej w tabletce 16 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
Tabletki 4 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie z linią podziału, o średnicy 7 mm.
Tabletki 16 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie z linią podziału, o średnicy 9 mm, oznaczone „ORN 346” na jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Droga podania: podanie doustne.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glikokortykosteroidy należy stosować tylko objawowo, z wyjątkiem przypadków zaburzeń endokrynologicznych, kiedy są stosowane w leczeniu substytucyjnym.
Metypred jest wskazany do stosowania w następujących stanach:

Zaburzenia inne niż endokrynologiczne

Choroby reumatyczne
Leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania (w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia) w przebiegu:
- łuszczycowego zapalenia stawów;
- reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów (w niektórych przypadkach może być wymagane podawanie małych dawek jako leczenie podtrzymujące);
- zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa;
- ostrego i podostrego zapalenia kaletki maziowej;
- ostrego nieswoistego zapalenia pochewki ścięgna;
- ostrego dnawego zapalenia stawów;
- pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów;
- zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów;
- zapalenia nadkłykcia.

Układowe choroby tkanki łącznej
W okresie zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące w przebiegu:
- tocznia rumieniowatego układowego (i zapalenia nerek w przebiegu tocznia);
- zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego;
- ostrego reumatycznego zapalenia mięśnia sercowego;
- polimialgii reumatycznej;
- olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.

Choroby dermatologiczne
- pęcherzyca;
- pęcherzowe opryszczkowate zapalenie skóry;
- ciężka odmiana rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa-Johnsona);
- złuszczające zapalenie skóry;
- ziarniniak grzybiasty;
- ciężka postać łuszczycy;
- ciężka postać łojotokowego zapalenia skóry.

Choroby alergiczne
Leczenie ciężkich chorób alergicznych, w przypadku, kiedy inne metody leczenia są nieskuteczne:
- sezonowe lub całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa;
- choroba posurowicza;
- astma oskrzelowa;
- reakcje nadwrażliwości na leki;
- wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry);
- atopowe zapalenie skóry.

Choroby oczu
Ciężkie, ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne obejmujące oko i jego przydatki, takie jak:
- alergiczne brzeżne owrzodzenia rogówki;
- półpasiec oczny;
- zapalenie w obrębie odcinka przedniego oka;
- rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka i zapalenie naczyniówki;
- współczulne zapalenie błony naczyniowej;
- alergiczne zapalenie spojówek;
- zapalenie rogówki;
- zapalenie naczyniówki i siatkówki;
- zapalenie nerwu wzrokowego;
- zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego.

Choroby układu oddechowego
- objawowa sarkoidoza;
- zespół Loefflera niepoddający się leczeniu innymi lekami;
- beryloza;
- piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc, jednocześnie z odpowiednim leczeniem chemioterapeutykiem przeciwgruźliczym;
- zachłystowe zapalenie płuc.

Choroby krwi
- samoistna plamica małopłytkowa u osób dorosłych;
- wtórna małopłytkowość u osób dorosłych;
- nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna;
- niedobór erytroblastów w szpiku;
- wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna.

Choroby nowotworowe
Leczenie paliatywne:
- białaczki i chłoniaków u osób dorosłych;
- ostrej białaczki u dzieci.

Obrzęki
W celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii w zespole nerczycowym, bez mocznicy, idiopatycznym lub w przebiegu tocznia rumieniowatego.

Choroby przewodu pokarmowego
W zaostrzeniu przebiegu:
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- choroby Leśniowskiego-Crohna.

Choroby układu nerwowego
- zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego;
- obrzęk mózgu związany z obecnością guza mózgu.

Inne
- przeszczepianie narządów.

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 suplementacja mineralokortykosteroidów jest szczególnie istotna);
- wrodzony przerost nadnerczy;
- nieropne zapalenia tarczycy;
- hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka początkowa może wynosić od 4 mg do 48 mg metyloprednizolonu na dobę, w zależności od jednostki chorobowej. W przypadku chorób o lżejszym przebiegu stosowane są na ogół mniejsze dawki, jednak u niektórych pacjentów konieczne może być podawanie większych dawek. Leczenie dużymi dawkami stosuje się w przypadku: stwardnienia rozsianego (200 mg na dobę), obrzęku mózgu (200-1000 mg na dobę) oraz przeszczepiania narządów (do 7 mg/kg mc. na dobę). W przypadku braku poprawy stanu klinicznego należy przerwać leczenie metyloprednizolonem i zastosować inne leczenie.

W przypadku konieczności przerwania długoterminowego leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

W przypadku uzyskania poprawy stanu klinicznego należy ustalić dawkę podtrzymującą poprzez stopniowe zmniejszanie dawki początkowej w odpowiednich odstępach czasu, aż do uzyskania najmniejszej dawki zapewniającej utrzymanie uzyskanego korzystnego efektu klinicznego. Należy pamiętać o ciągłym monitorowaniu dawki produktu leczniczego.

W wymienionych poniżej sytuacjach może być konieczne dostosowanie dawki:
- w przypadku remisji lub zaostrzenia procesu chorobowego
- indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie
- u pacjentów narażonych na stres niezwiązany bezpośrednio z leczoną chorobą.

W trakcie leczenia może być konieczne zwiększenie dawki na jakiś czas w zależności od stanu pacjenta. Wielkość dawki jest zmienna i musi być ustalana indywidualnie w zależności od rodzaju choroby oraz osobniczej reakcji pacjenta.

Schemat leczenia przerywanego
W schemacie leczenia przerywanego stosuje się podwójną dawkę dobową co drugi dzień rano. Celem takiego schematu leczenia jest zapewnienie korzystnego wpływu kortykosteroidów i minimalizacja niektórych działań niepożądanych, takich jak: zahamowanie osi przysadkowo-nadnerczowej, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci oraz objawy nagłego przerwania leczenia kortykosteroidami.

4.3 Przeciwwskazania

Metyloprednizolon jest przeciwwskazany w przypadku:
- Nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Układowych zakażeń grzybiczych.

U pacjentów przyjmujących immunosupresyjne dawki kortykosteroidów przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych lub szczepionek żywych atenuowanych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie immunosupresyjne/Zwiększona wrażliwość na zakażenia
Kortykosteroidy mogą zwiększać podatność na zakażenia oraz mogą maskować niektóre objawy zakażenia. Ponadto podczas ich stosowania mogą wystąpić nowe zakażenia. W trakcie stosowania kortykosteroidów, 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 dowolnym czynnikiem chorobotwórczym, 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.

Pacjenci stosujący produkty lecznicze hamujące działanie układu immunologicznego są bardziej podatni na zakażenia niż osoby zdrowe, np. ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg lub nawet mogą okazać się śmiertelne u dzieci lub u osób dorosłych z brakiem odporności, otrzymujących kortykosteroidy.

U pacjentów przyjmujących immunosupresyjne dawki kortykosteroidów, przeciwwskazane jest stosowanie szczepionek na bazie żywych, osłabionych wirusów. Pacjentom tym można podać szczepionki inaktywowane lub wytworzone w technologii biogenetycznej. 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 metyloprednizolonu, u osób z czynną gruźlicą, należy ograniczyć do przypadków o przebiegu piorunującym lub rozsianym. Kortykosteroidy 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 chemioprofilaktykę.

U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy, stwierdzano występowanie mięsaka Kaposiego. Przerwanie stosowania leków z tej grupy może doprowadzić do remisji klinicznej.

Rola kortykosteroidów w leczeniu wstrząsu septycznego jest kontrowersyjna, przy czym we wczesnych badaniach opisano zarówno ich korzystne, jak i szkodliwe działania. Niedawno zasugerowano, że uzupełniające podawanie kortykosteroidów wywiera korzystny wpływ u pacjentów

z rozwiniętym wstrząsem septycznym, u których stwierdzono niewydolność kory nadnerczy. Nie zaleca się jednak ich rutynowego stosowania w leczeniu wstrząsu septycznego. W przeglądzie systematycznym przedstawiono wniosek, że krótkoterminowe stosowanie dużych dawek kortykosteroidów nie jest uzasadnione. 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 niezbędne jest stosowanie leków presyjnych w celu utrzymania odpowiedniego ciśnienia krwi.

Wpływ na układ immunologiczny
W trakcie stosowania kortykosteroidów mogą wystąpić reakcje alergiczne (np. obrzęk naczynioruchowy).

U pacjentów poddawanych leczeniu kortykosteroidami, w rzadkich przypadkach dochodziło do wystąpienia reakcji skórnych i anafilaktycznych i (lub) anafilaktoidalnych, dlatego przed podaniem produktu leczniczego należy podjąć odpowiednie środki ostrożności, szczególnie jeśli w przeszłości u pacjentów występowały reakcje alergiczne na jakikolwiek lek.

Zaburzenia endokrynologiczne
Jeżeli u pacjentów poddawanych leczeniu kortykosteroidami wystąpi silny stres, wskazane jest zwiększenie dawki szybko działających kortykosteroidów przed, w okresie trwania i po zakończeniu sytuacji stresowej.

Długotrwałe podawanie dawek terapeutycznych kortykosteroidów, może prowadzić do zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (czyli do wtórnej niewydolności kory nadnerczy). Stopień i czas trwania niewydolności kory nadnerczy jest zmienny wśród pacjentów i zależy od dawki, częstości, godzin podawania oraz czasu trwania leczenia glikokortykosteroidami. Można ją zmniejszyć poprzez podawanie produktu leczniczego w schemacie leczenia przerywanego (patrz punkt 4.2).

Nagłe odstawienie glikokortykosteroidów może wywołać ostrą niewydolność nadnerczy, prowadzącą do zgonu.

Niewydolność nadnerczy spowodowana podawaniem kortykosteroidów, może być minimalizowana poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Ten typ względnej niewydolności może utrzymywać się jeszcze przez kilka miesięcy po przerwaniu leczenia. Z tego względu w przypadku wystąpienia sytuacji powodującej stres, należy rozważyć wdrożenie terapii hormonalnej.

Po nagłym przerwaniu leczenia glikokortykosteroidami, może również wystąpić „zespół odstawienia" steroidów, pozornie niezwiązany z niewydolnością kory nadnerczy. Zespół ten obejmuje objawy, takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty, letarg, ból głowy, gorączka, ból stawów, łuszczenie się skóry, ból mięśni, zmniejszenie masy ciała i (lub) niedociśnienie tętnicze. Uważa się, że działania te wynikają raczej z nagłej zmiany stężenia glikokortykosteroidów niż z ich małego stężenia.

Glikokortykosteroidy mogą powodować lub nasilać zespół Cushinga, dlatego nie należy podawać ich pacjentom z chorobą Cushinga.

U pacjentów z niedoczynnością tarczycy stwierdza się nasilone działanie kortykosteroidów.

Tyreotoksyczne porażenie okresowe (ang. *Thyrotoxic Periodic Paralysis,* TPP) może występować u pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz z hipokaliemią wywołaną przez metyloprednizolon. Należy podejrzewać TPP u leczonych metyloprednizolonem pacjentów, u których występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy osłabienia mięśni, zwłaszcza u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Jeśli podejrzewa się TPP, należy natychmiast rozpocząć monitorowanie stężenia potasu we krwi i wdrożyć odpowiednie postępowanie w celu przywrócenia jego prawidłowych wartości.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Kortykosteroidy, w tym metyloprednizolon, mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, nasilać wcześniej istniejącą cukrzycę i predysponować pacjentów długotrwale stosujących kortykosteroidy do wystąpienia cukrzycy.

Zaburzenia psychiczne
W trakcie stosowania glikokortykosteroidów mogą wystąpić zaburzenia psychiczne - od euforii, bezsenności, wahań nastroju, zmian osobowości i ciężkiej depresji po jawne objawy psychotyczne.

Po zastosowaniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym mogą wystąpić potencjalnie ciężkie psychiczne działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Te działania niepożądane występują na ogół w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Większość z nich ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu metyloprednizolonu, chociaż może być konieczne też swoiste leczenie.

Zgłaszano występowanie zaburzeń psychicznych po odstawieniu kortykosteroidów; ich częstość nie jest jednak znana. Pacjentów i (lub) opiekunów należy zachęcać, aby zasięgnęli porady lekarza w przypadku rozwinięcia się u pacjenta objawów psychicznych, szczególnie w przypadku podejrzenia nastroju depresyjnego lub myśli samobójczych. Należy ich poinformować o konieczności zwracania szczególnej uwagi na zaburzenia psychiczne, które mogą wystąpić w trakcie lub bezpośrednio po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym.

Wpływ na układ nerwowy
Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami przebiegającymi z drgawkami.

Kortykosteroidy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z miastenią.

Chociaż kontrolowane badania kliniczne wykazały, że kortykosteroidy są skuteczne w przyspieszaniu ustępowania ciężkich zaostrzeń stwardnienia rozsianego, nie potwierdzono wpływu kortykosteroidów na ostateczny rezultat naturalnego przebiegu choroby. Badania wykazują, że do uzyskania istotnego efektu konieczne są stosunkowo wysokie dawki kortykosteroidów (patrz punkt 2).

Odnotowano przypadki tłuszczakowatości nadtwardówkowej, u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, zwykle w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek.

Wpływ na oczy
Kortykosteroidy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z opryszczką oczną lub półpaścem ocznym z objawami ze strony gałki ocznej ze względu na ryzyko perforacji rogówki.

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 zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, które może spowodować jaskrę z potencjalnym uszkodzeniem nerwów wzrokowych. U pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy mogą się również częściej rozwijać wtórne zakażenia grzybicze i wirusowe gałki ocznej.

Wpływ na serce
Ze względu na niekorzystny wpływ glikokortykosteroidów na układ sercowo-naczyniowy, obejmujący

dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze, pacjenci z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego mogą być narażeni na dodatkowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy, i w przypadku stosowania dużych dawek i długotrwałego leczenia. W związku z tym, takim pacjentom kortykosteroidy należy podawać z zachowaniem ostrożności i uwzględniając zmniejszenie ryzyka, i w razie potrzeby dodatkowo monitorując układ sercowo-naczyniowy. Stosowanie kortykosteroidów w małej dawce i w schemacie co drugi dzień może zmniejszyć częstość występowania powikłań leczenia kortykosteroidami.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym należy stosować ostrożnie i jedynie w przypadkach, gdy jest to konieczne.

Wpływ na układ naczyniowy
Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żylnej 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.

Kortykosteroidy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wpływ na żołądek i jelita
Duże dawki kortykosteroidów mogą wywoływać ostre zapalenie trzustki.

Nie ma jednoznacznej opinii dotyczącej wpływu kortykosteroidów na powstawanie choroby wrzodowej. Jednak glikokortykosteroidy mogą maskować objawy choroby wrzodowej, dlatego perforacje lub krwotoki mogą występować bez towarzyszącego, wyraźnego bólu. Leczenie glikokortykosteroidami może maskować zapalenie otrzewnej lub inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe, związane z wystąpieniem zaburzeń żołądka i jelit, takie 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, jeśli istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia: zagrożenia perforacją, wystąpieniem ropnia lub innej postaci zakażenia ropnego, zapalenia uchyłków, świeżego zespolenia jelitowego, czynnej lub utajonej choroby wrzodowej.

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe
U pacjentów z marskością wątroby działanie kortykosteroidów jest zwiększone.
Zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych, z których większość ustępowała po przerwaniu leczenia. Z tego względu konieczna jest odpowiednia obserwacja.

Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy
Opisywano występowanie ostrej miopatii, w trakcie stosowania dużych dawek kortykosteroidów, najczęściej u pacjentów z zaburzeniami przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego (np. w miastenii) lub u pacjentów poddawanych jednocześnie leczeniu produktami blokującymi to przekaźnictwo (np. pankuronium). Ostra miopatia jest uogólniona, może obejmować mięśnie oczu i mięśnie oddechowe, i może też prowadzić do niedowładu czterokończynowego. Mogą także występować zwiększone stężenia kinazy kreatynowej. Poprawa kliniczna lub powrót do zdrowia po zakończeniu stosowania kortykosteroidów może nastąpić po tygodniach lub latach.

Osteoporoza jest częstym, jednak rzadko rozpoznawanym działaniem niepożądanym, związanym z długotrwałym stosowaniem dużych dawek glikokortykosteroidów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Twardzinowy przełom nerkowy
U pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną

częstość występowania twardzinowego przełomu nerkowego (o możliwym śmiertelnym przebiegu) z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszeniem wytwarzania moczu obserwowanym po podaniu prednizolonu w dawce wynoszącej co najmniej 15 mg na dobę. Dlatego należy rutynowo sprawdzać ciśnienie krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli podejrzewa się wystąpienie przełomu nerkowego, należy starannie kontrolować ciśnienie krwi.

Kortykosteroidy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością nerek.

Badania diagnostyczne
Hydrokortyzon lub kortyzon w średnich i dużych dawkach mogą zwiększać ciśnienie krwi, powodować retencję sodu i wody oraz utratę potasu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań jest mniejsze, w przypadku pochodnych syntetycznych, chyba że są one stosowane w dużych dawkach. Konieczne może się okazać ograniczenie soli (chlorku sodu) w diecie oraz uzupełnianie potasu. Wszystkie glikokortykosteroidy zwiększają wydalanie 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 wieloośrodkowego wykazały zwiększoną śmiertelność po 2 tygodniach i 6 miesiącach od wystąpienia urazu u pacjentów leczonych solą sodową bursztynianiu metyloprednizolonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Związek przyczynowy związany z leczeniem solą sodową bursztynianiu metyloprednizolonu nie został ustalony.

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

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, konieczną do osiągnięcia kontroli objawów, i kiedy możliwe jest zmniejszenie dawki powinno ono przebiegać stopniowo.

Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromochłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie ryzyka do korzyści w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromochłonnego.

W doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (ang. *Tumor Lysis Syndrome*, TLS) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, w tym z nowotworami hematologicznymi i guzami litymi, po zastosowaniu kortykosteroidów ogólnoustrojowych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza, takich jak pacjenci z nowotworami o wysokim wskaźniku proliferacji, dużą masą nowotworu i dużą wrażliwością na cytotoksyczne produkty lecznicze, należy ściśle monitorować i zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Stosowanie u dzieci
Należy dokładnie obserwować wzrost i rozwój niemowląt i dzieci poddawanych długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami.

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. Działań niepożądanych można uniknąć lub je

zminimalizować stosując schemat leczenia przerywanego (patrz punkt 4.2).
Niemowlęta i dzieci poddawane długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami są szczególnie narażone na wystąpienie zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego.

Duże dawki kortykosteroidów mogą wywoływać u dzieci zapalenie trzustki.

Po podaniu metyloprednizolonu u wcześniaków może rozwinąć się kardiomiopatia przerostowa, dlatego należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę oraz monitorować czynność i strukturę serca.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza
Metypred, tabletki 4 mg i 16 mg, zawierają laktozę (w postaci jednowodnej). Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metyloprednizolon jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP) i jest metabolizowany głównie przez enzym CYP3A4. CYP3A4 jest enzymem dominującym podrodziny CYP występującej w największej ilości w wątrobie dorosłego człowieka. Katalizuje 6β-hydroksylację steroidów, niezbędny etap metabolizmu fazy I w przypadku kortykosteroidów endogennych i syntetycznych. Wiele innych związków także stanowi substraty CYP3A4, przy czym wykazano, że niektóre (a także inne leki) zmieniają metabolizm glikokortykosteroidów przez indukcję (zwiększenie aktywności) lub hamowanie enzymu CYP3A4.

INHIBITORY CYP3A4 – Leki hamujące aktywność CYP3A4 zmniejszają klirens wątrobowy i zwiększają stężenie leków będących substratami CYP3A4 w osoczu, np. metyloprednizolonu. Może być konieczne dostosowanie dawki metyloprednizolonu, stosowanego jednocześnie z inhibitorem CYP3A4, aby uniknąć toksyczności steroidu.

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.

INDUKTORY CYP3A4 – Leki indukujące aktywność CYP3A4 zwiększają klirens wątrobowy i w ten sposób zmniejszają stężenie leków będących substratami CYP3A4 w osoczu. Jednoczesne stosowanie może wymagać zwiększenia dawki metyloprednizolonu, aby uzyskać oczekiwany efekt kliniczny.

SUBSTRATY CYP3A4 – Obecność innego substratu CYP3A4 może mieć wpływ na klirens wątrobowy, co może wymagać odpowiedniego dostosowania dawkowania. W przypadku jednoczesnego stosowania istnieje możliwość zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem któregokolwiek z leków oddzielnie.

DZIAŁANIA NIEZWIĄZANE Z CYP3A4 – inne interakcje i działania związane ze stosowaniem metyloprednizolonu przedstawiono w tabeli 1 poniżej.

W tabeli 1 podano listę i opis najważniejszych i (lub) istotnych klinicznie interakcji lekowych lub działań związanych ze stosowaniem metyloprednizolonu.

Tabela 1. Ważne interakcje oraz działania leków lub substancji w przypadku metyloprednizolonu

Klasa lub rodzaj leku - **LEK lub SUBSTANCJA**	**Interakcja/działanie**
Leki przeciwbakteryjne - IZONIAZYD	INHIBITOR CYP3A4. Ponadto, istnieje możliwość, że metyloprednizolon nasili zwiększenie 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. W związku z tym należy kontrolować wskaźniki krzepnięcia krwi, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe.
Leki przeciwdrgawkowe - KARBAMAZEPINA	INDUKTOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
Leki przeciwdrgawkowe - FENOBARBITAL - FENYTOINA	INDUKTORY CYP3A4
Leki antycholinergiczne - LEKI BLOKUJĄCE PRZEWODNICTWO NERWOWO-MIĘŚNIOWE	Kortykosteroidy mogą wpływać na działanie leków przeciwcholinergicznych. 1) Podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek kortykosteroidów i leków przeciwcholinergicznych, na przykład leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, donoszono o ostrej miopatii. (Dodatkowe informacje - patrz punkt 4.4 Ostrzeżenia i środki ostrożności, układ mięśniowo-szkieletowy.) 2) Zaobserwowano antagonistyczne działanie kortykosteroidów na mechanizm blokady nerwowo-mięśniowej pankuronium iwekuronium. Podobnego efektu można się spodziewać w przypadku wszystkich leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, działających kompetycyjnie.
Antycholinesterazy	Steroidy mogą zmniejszać wpływ antycholinesteraz 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	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY) 1) Inhibitory proteazy, takie jak indynawir i rytonawir, mogą zwiększać stężenia kortykosteroidów w osoczu. 2) Kortykosteroidy mogą indukować metabolizm inhibitorów proteazy HIV, co może spowodować zmniejszenie stężenia w osoczu.

Lek wzmacniający parametry farmakokinetyczne - KOBICYSTAT	INHIBITOR CYP3A4
Leki blokujące kanały wapniowe - DILTIAZEM	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
Leki antykoncepcyjne (doustne) - ETYNYLOESTRADIOL/ NORETYNDRON	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
- SOK GREJPFRUTOWY	INHIBITOR CYP3A4
Lek immunosupresyjny - CYKLOSPORYNA	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT) 1) W przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny i metyloprednizolonu występuje wzajemne hamowanie metabolizmu; może to zwiększać stężenie jednego lub obu leków w osoczu. W związku z tym możliwe jest, że przy jednoczesnym podawaniu zwiększy się ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem jednego z leków. 2) W przypadku 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) - duża dawka ASPIRYNY (kwasu acetylosalicylowego)	1) Metyloprednizolon może zwiększać częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego i owrzodzenia, jeśli kortykosteroidy podaje się jednocześnie z lekami z grupy NLPZ. 2) Metyloprednizolon może zwiększać klirens aspiryny podawanej w dużych dawkach, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia salicylanów w surowicy. Przerwanie leczenia metyloprednizolonem może prowadzić do zwiększenia stężenia salicylanów w surowicy, co może prowadzić do wzrostu ryzyka wystąpienia toksyczności ze strony salicylanów.
Leki zmniejszające stężenie potasu	Gdy kortykosteroidy są podawane jednocześnie z lekami zmniejszającymi stężenie potasu (np. diuretyki), pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem rozwoju hipokaliemii. Istnieje także zwiększone ryzyko wystąpienia hipokaliemii w przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów oraz amfoterycyny B, ksantenów lub agonistów receptora beta2.
Inhibitor aromatazy - AMINOGLUTETYMID	Supresja czynności nadnerczy wywołana aminoglutetymidem może zaostrzyć zmiany wewnątrzwydzielnicze wywoływane długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, lub kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć potencjalne korzyści wynikające z leczenia kortykosteroidami dla matki wobec możliwości wystąpienia działań niepożądanych u zarodka lub płodu lub dziecka karmionego piersią.

Ciąża
Kortykosteroidy podawane ciężarnym samicom zwierząt mogą powodować wady rozwojowe płodu, w tym rozszczep podniebienia, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego i wpływ na wzrost i rozwój mózgu. Pomimo wyników badań na zwierzętach, wydaje się, że ryzyko uszkodzenia płodu jest znikome, jeśli produkt jest stosowany w czasie ciąży. Nie ma odpowiednich badań dotyczących wpływu kortykosteroidów na zdolność rozrodu u ludzi. Ze względu na brak badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania metyloprednizolonu w czasie ciąży u ludzi, należy stosować go wyłącznie w przypadkach, kiedy jest to absolutnie konieczne.

Niektóre kortykosteroidy łatwo przenikają przez barierę łożyskową. W jednym retrospektywnym badaniu stwierdzono zwiększoną częstość występowania małej urodzeniowej masy ciała u niemowląt urodzonych przez matki otrzymujące kortykosteroidy. Mimo, że noworodkowa niewydolność kory nadnerczy występuje rzadko u dzieci narażonych na działanie kortykosteroidów w życiu płodowym, noworodki urodzone przez matki, które otrzymywały duże dawki kortykosteroidów w trakcie ciąży, należy starannie obserwować i badać pod kątem niewydolności kory nadnerczy. Jeśli w czasie ciąży istnieje potrzeba przerwania długotrwałego stosowania kortykosteroidów (patrz punkt 4.2), leczenie należy przerywać stopniowo. Jednak w niektórych sytuacjach (np. w przypadku terapii zastępczej w leczeniu niewydolności kory nadnerczy) może być konieczna kontynuacja leczenia lub nawet zwiększenie dawki.

Działanie kortykosteroidów na przebieg porodu nie jest znane.
U niemowląt urodzonych przez matki leczone kortykosteroidami, przez dłuższy czas w okresie ciąży, obserwowano rozwój zaćmy.

Karmienie piersią
Kortykosteroidy przenikają do mleka matki. Kortykosteroidy, które przenikną do mleka matki, mogą hamować wzrost i wpływać na endogenne wytwarzanie glikokortykosteroidów u niemowląt karmionych piersią.

Nie przeprowadzono wystarczających badań dotyczących wpływu glikokortykosteroidów na rozród u ludzi, dlatego produktów tych nie należy podawać kobietom karmiącym, chyba że korzyści z leczenia zostaną uznane za przeważające nad potencjalnymi zagrożeniami dla niemowlęcia.

Płodność
W badaniach na zwierzętach wykazano, że kortykosteroidy mają szkodliwy wpływ na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono systematycznej oceny wpływu kortykosteroidów na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W czasie leczenia kortykosteroidami możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia wzroku i uczucie zmęczenia. W przypadku zaobserwowania takich objawów, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas krótkotrwałego leczenia działania niepożądane występują rzadko. Mogą jednak mieć charakter układowy. Podobnie jak w przypadku leczenia wszystkimi steroidami należy dokładnie monitorować działania niepożądane, także w czasie krótkotrwałego leczenia.

Częstość działań niepożądanych określano w następujący sposób:
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 2: Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja wg układów i narządów (MedDRA v 18.0)	**Działania niepożądane Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia oportunistyczne, zakażenia, zapalenie otrzewnej†
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (obejmujące reakcje anafilaktyczne i reakcje anafilaktoidalne)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza
Zaburzenia układu endokrynologicznego	Zespół Cushinga, niedoczynność przysadki mózgowej, „zespół odstawienia" steroidów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Kwasica metaboliczna, lipomatoza nadtwardówkowa, retencja sodu, zatrzymanie płynów, zasadowica hipokaliemiczna, dyslipidemia, zaburzenia tolerancji glukozy, zwiększenie zapotrzebowania na insulinę (lub doustne leki przeciwcukrzycowe u pacjentów z cukrzycą), lipomatoza, zwiększenie łaknienia (mogące prowadzić do zwiększenia masy ciała)
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia afektywne (w tym nastrój depresyjny, nastrój euforyczny, niestabilność emocjonalna, uzależnienia od leku, myśli samobójcze), zaburzenia psychotyczne (w tym stan pobudzenia maniakalnego, urojenia, omamy i schizofrenia), zachowania psychotyczne, zaburzenia umysłowe, zmiany osobowości, stan splątania, lęk, zmiany nastroju, , nieprawidłowe zachowania, bezsenność, drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego (z obrzękiem tarcz nerwów wzrokowych [łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe]), drgawki, niepamięć, zaburzenia funkcji poznawczych, zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka	Centralna surowicza chorioretinopatia, zaćma podtorebkowa, jaskra, wytrzeszcz, rzadko (≥ 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 pacjentów o zwiększonym ryzyku)
Zaburzenia naczyniowe	Zdarzenia zakrzepowe, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zator tętnicy płucnej, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	Wrzody trawienne (z możliwością następczej perforacji i krwawienia), perforacje jelit, krwawienia z żołądka, zapalenie trzustki, wrzodziejące zapalenie przełyku, zapalenie przełyku, wzdęcia, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona

	aktywność aminotransferazy asparaginowej)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, nadmierne owłosienie, wybroczyny, wylewy krwawe podskórne lub dotkankowe, zanik skóry, rumień, nadmierne pocenie się, rozstępy skórne, wysypka, świąd, pokrzywka, trądzik
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 nerek i dróg moczowych	Twardzinowy przełom nerkowy*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieregularne miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaburzone gojenie się ran, obrzęk obwodowy, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmniejszenie tolerancji węglowodanów, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia wapnia w moczu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zahamowanie odpowiedzi w testach skórnych**
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Złamania kompresyjne kręgosłupa, zerwanie ścięgna

† Zapalenie otrzewnej może być pierwszym objawem przedmiotowym lub podmiotowym zaburzeń żołądka i jelit, takich jak perforacja, zaparcie lub zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4).
*Występowanie twardzinowego przełomu nerkowego różni się w poszczególnych podgrupach pacjentów. Największe ryzyko występuje u pacjentów z uogólnioną postacią twardziny układowej. Ryzyko jest najmniejsze u pacjentów z ograniczoną postacią twardziny układowej (2%) i z młodzieńczą postacią twardziny układowej (1%).
**Nie jest to preferowany termin według MedDRA

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, fax: + 48 22 49 21 309,
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma zespołu objawów klinicznych ostrego przedawkowania kortykosteroidów. Rzadko donoszono o przypadkach ostrej toksyczności i (lub) zgonu po przedawkowaniu kortykosteroidów. Nie istnieje swoista odtrutka w przypadku przedawkowania; stosuje się leczenie wspomagające i objawowe. Przewlekłe przedawkowanie wywołuje typowe objawy zespołu Cushinga. Dializa jest skuteczną metodą usuwania metyloprednizolonu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Kortykosteroidy stosowane ogólnie, Glikokortykosteroidy.
Kod ATC: H02AB04.

Metyloprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie w mniejszym stopniu niż prednizolon. Stosunek siły działania metyloprednizolonu do hydrokortyzonu wynosi co najmniej jak cztery do jednego.

Glikokortykosteroidy przenikają przez błony komórkowe i tworzą kompleksy z odpowiednimi receptorami cytoplazmatycznymi. Kompleksy te następnie wnikają do jądra komórkowego i wiążą się z DNA (chromatyną), stymulując transkrypcję mRNA, a następnie syntezę białek enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty działania glikokortykosteroidów.
Oprócz istotnego wpływu na procesy zapalne i immunologiczne glikokortykosteroidy oddziałują również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Działają również na układ sercowo-naczyniowy, mięśnie szkieletowe i ośrodkowy układ nerwowy.

Wpływ na procesy zapalne i immunologiczne.
Większość wskazań terapeutycznych opiera się na przeciwzapalnych, immunosupresyjnych i przeciwalergicznych właściwościach glikokortykosteroidów, które odpowiadają za następujące działania:
- lokalne zmniejszenie ilości komórek zapalnych;
- zmniejszenie światła naczyń krwionośnych;
- stabilizacja błon lizosomalnych;
- zahamowanie fagocytozy;
- zmniejszenie produkcji prostaglandyn oraz ich pochodnych.

Dawka 4 mg metyloprednizolonu ma takie samo działanie przeciwzapalne jak 20 mg hydrokortyzonu. Metyloprednizolon wykazuje jedynie minimalne działanie mineralokortykoidowe (200 mg metyloprednizolonu jest równoważne 1 mg dezoksykortykosteronu).

Oddziaływanie na metabolizm węglowodanów i białek:
Glikokortykosteroidy powodują katabolizm białek. Uwolnione aminokwasy są przekształcane w procesie glukoneogenezy w wątrobie w glukozę i glikogen. Na skutek zmniejszenia wchłaniania glukozy w tkankach obwodowych może dojść do hiperglikemii i glikozurii, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do cukrzycy.

Oddziaływanie na metabolizm tłuszczów:
Glikokortykosteroidy powodują lipolizę. Aktywność lipolityczna dotyczy głównie kończyn. Glikokortykosteroidy wywierają także efekt lipogenny, najwyraźniej widoczny w obrębie klatki piersiowej, szyi i głowy. Procesy te prowadzą do redystrybucji odłożonej tkanki tłuszczowej.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka metyloprednizolonu jest liniowa, niezależnie od drogi podania.

Wchłanianie
Metyloprednizolon jest szybko wchłaniany, zaś maksymalne stężenie metyloprednizolonu w osoczu jest osiągane po około 1,5 do 2,3 godzin dla wszystkich dawek po podaniu doustnym u zdrowych osób dorosłych. Bezwzględna dostępność biologiczna metyloprednizolonu u osób zdrowych po doustnym podaniu jest wysoka (82% do 89%).

Dystrybucja
Metyloprednizolon ulega znacznej dystrybucji w tkankach, przenika przez barierę krew-mózg oraz do mleka kobiet karmiących piersią. Objętość dystrybucji metyloprednizolonu wynosi około 1,4 L/kg. W przybliżeniu 77% metyloprednizolonu wiąże się z białkami osocza człowieka.

Metabolizm
U człowieka metyloprednizolon jest metabolizowany w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Głównymi metabolitami są 20α-hydroksymetyloprednizolon i 20β-hydroksymetyloprednizolon. Metabolizm w wątrobie zachodzi głównie z udziałem enzymu CYP3A4. (Wykaz interakcji związanych z metabolizmem, w którym bierze udział CYP3A4, podano 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 należącej do białek transportowych ABC zawierających domenę wiążącą ATP (ang. ATP-binding cassette, ABC), co wpływa na jego dystrybucję w tkankach i interakcje z innymi lekami.

Eliminacja
Średni okres półtrwania w fazie eliminacji całkowitego metyloprednizolonu jest w zakresie 1,8 do 5,2 godzin. Całkowity klirens wynosi około 5–6 mL/minutę/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań nieklinicznych w połączeniu z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa uzyskanymi z badań klinicznych z okresu kilku lat oraz obserwacje po wprowadzeniu produktu do obrotu, potwierdzają bezpieczeństwo stosowania metyloprednizolonu w tabletkach jako silnego produktu przeciwzapalnego w leczeniu krótkotrwałych stanów zapalnych.

W oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa oraz badania toksyczności dawek wielokrotnych u myszy, szczurów, królików i psów po podaniu dożylnym, dootrzewnowym, podskórnym, domięśniowym i doustnym nie stwierdzono nieoczekiwanych zagrożeń. Działania toksyczne obserwowane w badaniach z podaniem dawek wielokrotnych były zgodne z oczekiwanymi w wyniku długotrwałej ekspozycji na egzogenne steroidy kory nadnerczy.

Potencjał rakotwórczy
Metyloprednizolonu nie oceniano formalnie 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 niższych niż typowe dawki kliniczne ustalone na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2 pc.).

Potencjał genotoksyczny
Metyloprednizolonu nie oceniano formalnie w badaniach dotyczących genotoksyczności. Jednakże, metyloprednizolonu sulfonian, który jest strukturalnie podobny do metyloprednizolonu, nie wykazywał działania genotoksycznego po aktywacji metabolicznej lub bez aktywacji metabolicznej u *Salmonella typhimurium* w dawce od 250 do 2 000 µg/płytka lub w badaniu mutacji genetycznych

in vitro, w komórkach ssaków z wykorzystaniem komórek jajnika chomika chińskiego w dawce od 2 000 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 farnezylan (PNF), który jest strukturalnie podobny do metyloprednizolonu, nie wykazywał działania genotoksycznego po aktywacji metabolicznej lub bez aktywacji metabolicznej u *Salmonella typhimurium* i szczepów *Escherichia coli* w dawce od 312 do 5 000 µg/płytka. W linii komórkowej fibroblastów chomika chińskiego, PNF doprowadził do zwiększenia częstości występowania strukturalnych aberracji chromosomowych, przy aktywacji metabolicznej w najwyższym badanym stężeniu 1 500 µg/mL.

Toksyczność reprodukcyjna
Przy podawaniu szczurom wykazano, że kortykosteroidy zmniejszają płodność. Samcom szczura podawano kortykosteron w dawkach 0,10 mg/kg mc. na dobę i 25 mg/kg mc. na dobę drogą wstrzyknięcia podskórnego 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 mc. na 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

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Żelatyna
Magnezu stearynian
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z zakrętką z HDPE zawierające po 30 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie

z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4 mg: R/3165
16 mg: R/3166

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 grudnia 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 stycznia 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO