1. A GYÓGYSZER NEVE

Medrol 4 mg tabletta
Medrol 16 mg tabletta
Medrol 32 mg tabletta
Medrol 100 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Medrol 4 mg tabletta
4 mg metilprednizolont tartalmaz tablettánként.

Medrol 16 mg tabletta
16 mg metilprednizolont tartalmaz tablettánként.

Medrol 32 mg tabletta
32 mg metilprednizolont tartalmaz tablettánként.

Medrol 100 mg tabletta
100 mg metilprednizolont tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:
Medrol 4 mg tabletta: 80 mg laktóz-monohidrátot és 1,5 mg szacharózt tartalmaz.
Medrol 16 mg tabletta: 159 mg laktóz-monohidrátot és 2,8 mg szacharózt tartalmaz.
Medrol 32 mg tabletta: 318 mg laktóz-monohidrátot és 5,6 mg szacharózt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Medrol 4 mg tabletta
Fehér, ovális, lapos felületű, egyik oldalán kereszt bemetszéssel, másik oldalán mélynyomású „MEDROL 4” jelzéssel ellátott tabletta.

Medrol 16 mg tabletta
Fehér, ovális, mindkét oldalán domború felületű, egyik oldalán kereszt bemetszéssel, másik oldalán mélynyomású „MEDROL 16” jelzéssel ellátott tabletta.

Medrol 32 mg tabletta
Fehér, ovális, mindkét oldalán domború felületű, egyik oldalán kereszt bemetszéssel, másik oldalán mélynyomású „Upjohn176” jelzéssel ellátott tabletta.

Medrol 100 mg tabletta
Kék, kerek, mindkét oldalán domború felületű, egyik oldalán kereszt bemetszéssel, másik oldalán mélynyomású „Upjohn3379” jelzéssel ellátott tabletta.

A tablettán lévő bemetszés nem a tabletta széttörésére szolgál.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Endokrin zavarok

- Primer vagy szekunder mellékvesekéreg-elégtelenségben a hidrokortizon vagy a kortizon az elsőként választandó gyógyszer. A szintetikus analógok a mineralokortikoidokkal együtt alkalmazhatók, amikor szükséges. A gyermekeknél a mineralokortikoid kiegészítés különösen fontos.
- Congenitalis adrenalis hyperplasia.
- Nem suppurativ thyreoiditis.
- Daganatos megbetegedésekhez társuló hypercalcaemia.

Nem endokrin zavarok

Rheumás megbetegedések
Rövid ideig tartó járulékos kezelésként, ami a beteget átsegíti az akut stádiumon vagy a betegség exacerbatióján.

- Rheumatoid arthritis, beleértve a juvenilis reumatoid arthritist is (néhány esetben szükség lehet kis dózisú fenntartó terápiára).
- Akut nem specifikus tenosynovitis. Osteoarthritises synovitis. Akut és szubakut bursitis. Epicondylitis.
- Spondylitis ankylopoetica.
- Poszttraumás osteoarthritis.
- Akut köszvényes arthritis.
- Arthritis psoriatica.

Kollagén betegségek és arteritisek
A betegség exacerbatiója esetén vagy fenntartó terápiaként a következő betegségek egyes eseteiben:

- Szisztémás lupus erythematosus, szisztémás dermatomyositis (polymyositis).
- Akut reumás carditis.
- Polymyalgia rheumatica.
- Óriássejtes arteritis.

Bőrbetegségek

- Súlyos psoriasis.
- Exfoliativ dermatitis. Bullosus dermatitis herpetiformis. Súlyos seborrhoeás dermatitis.
- Súlyos erythema multiforme (Stevens–Johnson-szindróma).
- Pemphigus.
- Mycosis fungoides.

Allergiás megbetegedések
Súlyos, vagy a konvencionális adekvát kezelésre nem reagáló allergiás megbetegedések:

- Évszakonként vagy egész éven át jelentkező allergiás rhinitis, asthma bronchiale.
- Kontakt dermatitis, atopiás dermatitis.
- Gyógyszer okozta túlérzékenységi reakciók, szérum betegség.

Szembetegségek

- A szem és függelékeinek súlyos, akut és krónikus allergiás és gyulladásos megbetegedései:
- Allergiás kötőhártya-gyulladás.
- Szaruhártya szélén elhelyezkedő allergiás fekélyek, keratitis.
- Elülső szegment gyulladása.
- Iritis és iridocyclitis.
- Diffúz hátsó uveitis.
- Chorioiditis, chorioretinitis.

- Látóideggyulladás, herpes zoster ophthalmicus.
- Ophthalmia sympathica (OS).

Légzőszervi megbetegedések
- Szimptomás sarcoidosis, más módon nem kezelhető Loeffler-szindróma.
- Beryllosis.
- Aspirációs pneumonitis.
- Fulmináns vagy disszeminált pulmonalis tuberculosis esetén megfelelő antituberkulotikus kemoterápiával együtt.

Emésztőrendszeri megbetegedések
A beteg átsegítése a következő betegségek kritikus szakaszán:
- Colitis ulcerosa, regionalis enteritis (ileitis terminalis, Crohn-betegség).

Hematológiai megbetegedések
- Idiopathiás thrombocytopeniás purpura felnőtteknél, másodlagos thrombocytopenia felnőtteknél. Szerzett (autoimmun) haemolyticus anaemia.
- Erythroblastopenia (RBC anaemia), kongenitális (erythroid) hypoplasiás anaemia.

Daganatos megbetegedések
Palliativ kezelés céljából:
- Leukaemia és lymphoma felnőtteknél, akut leukaemia gyermekeknél.

Oedemás állapotok
- A diuresis megindításának vagy a proteinuria remissziójának céljából nephrosis szindrómánál, uraemia nélkül, valamint idiopathiás, illetve lupus erythematosus eredetű nephrosis-szindrómánál.

Idegrendszeri elváltozások
- Sclerosis multiplex akut exacerbatiója, agytumorhoz társult ödéma kezelése.

Szervátültetés

Egyéb
- Gümőkóros meningitis subarachnoidalis blokkal vagy fenyegető blokkal, megfelelő antituberculotikus kemoterápiával egyidejűleg. Trichinosis neurológiai vagy myocardialis tünetekkel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A metilprednizolon kezdeti dózisát a betegség jellegétől függően egyénenként kell megállapítani. A betegség jellegétől függően a Medrol-kezelés kezdő dózisa napi 4-48 mg metilprednizolonnak megfelelő tabletta. Kevésbé súlyos esetekben kisebb dózisok általában elegendőek, míg bizonyos esetekben nagyobb kezdő dózisokra lehet szükség. Klinikai kórképek, melyekben nagy dózisú szteroid-terápia javasolt lehet: cerebralis oedema (200-1000 mg/nap), szervátültetések (max. 7 mg/ttkg/nap) és sclerosis multiplex. A sclerosis multiplex akut exacerbatiójának kezelésében az 5 napig tartó 500 mg/nap vagy a 3 napig tartó 1000 mg/nap *per os* metilprednizolon adagolás hatásosnak bizonyult
Ha egy bizonyos időtartam elteltével nincsen megfelelő klinikai válasz, a metilprednizolon tablettával való kezelést meg kell szakítani és más megfelelő terápiára kell áttérni. Ha tartós kezelést kell leállítani, akkor javasolt inkább fokozatosan leépíteni, mint hirtelen megszakítani azt. Kedvező klinikai válasz esetén a megfelelő fenntartó dózist úgy kell meghatározni, hogy a kezdeti dózist megfelelő időközönként csökkenteni kell kis lépésekben addig a legkisebb dózisig, amely még fenntartja az elért, kielégítő klinikai választ. A beteg állapotának folyamatos ellenőrzése szükséges a gyógyszeradagolás tekintetében.
Az adagolás megváltoztatására lehet szükség az alábbi szituációkban:

- a klinikai állapot másodlagos megváltozása (a betegség folyamatának remissziója vagy súlyosbodása miatt),
- a beteg gyógyszerre adott egyéni válaszkészsége,
- a kezelés során a betegséggel nem közvetlenül összefüggő stresszhelyzet hatása a betegre. Ez utóbbi esetben a metilprednizolon tabletta dózisának emelésére lehet szükség, míg a beteg állapota rendeződik.

Hangsúlyozni kell, hogy az egyéni dózisszükségletek különbözőek és a kezelendő betegség jellegétől, illetve a beteg terápiás válaszától függően személyre szabottnak kell lenniük.

Másodnaponkénti kezelés
A másodnaponkénti kortikoszteroid adagolás azt jelenti, hogy a szokásos napi kortikoszteroid dózis kétszeresét adják a betegnek minden második nap reggelén. E kezelési mód célja az, hogy a hosszú távon terápiás dózist igénylő betegeknél biztosítsa a kortikoszteroidok kedvező hatását, és a lehető legkisebbre csökkentsen bizonyos mellékhatásokat (pl. hypophyis-mellékvese-szupresszió, Cushingoid-állapot, kortikoszteroid megvonási tünetek és gyermekeknél a növekedés gátlása).

4.3 Ellenjavallatok

A metilprednizolon a következő esetekben ellenjavallt:
- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Szisztémás gombafertőzések esetén.

Élő, illetve élő, attenuált vakcinák alkalmazása ellenjavallt immunszupresszív dózisú kortikoszteroid-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános
A terápia során az állapot kezelésére a lehető legkisebb dózis kortikoszteroidot kell alkalmazni, és ha a gyógyszer dózisának csökkentése lehetséges, azt fokozatosan kell elvégezni.

Mivel a kortikoszteroid-kezelés szövődményei a dózis nagyságától és a kezelés időtartamától függenek, az előny/kockázat arányáról minden esetben egyénenként kell meghozni a döntést, ugyanúgy, mint a dózisok nagyságáról, a kezelés időtartamáról, illetve hogy a naponta vagy a másodnaponként történő adagolású terápiát választjuk.

Az egyidejű kezelés CYP3A-inhibitorokkal, beleértve a kobicisztát tartalmú készítményeket, várhatóan fokozza a szisztémás mellékhatások kockázatát. Cushing-szindróma és mellékvese-szuppresszió eseteiről számoltak be. Kerülni kell a kombinációt, kivéve, ha az előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid mellékhatások fokozott kockázatát, amely esetben a betegeket monitorozni kell, hogy nem alakulnak-e ki szisztémás kortikoszteroid hatások (lásd 4.5 pont).

Immunrendszerre kifejtett hatások
A kortikoszteroidok fokozhatják a fertőzések iránti fogékonyságot, elfedhetik a gyulladás tüneteit, súlyosbíthatják a fennálló fertőzéseket, fokozhatják a látens fertőzések reaktiválódásának és súlyosbodásának kockázatát, és új fertőzések is felléphetnek a kezelés alatt. A kortikoszteroid-terápia alatt csökkenhet a szervezet ellenállása és képtelenné válhat a fertőzések lokalizálására. Az önmagában alkalmazott kortikoszteroid-kezelés vagy egyéb, a celluláris- vagy a humorális-immunitást, illetve a neutrophil sejtek funkcióját befolyásoló kombinált immunszuppresszív terápia együtt járhat bármelyik patogén – vírus, baktérium, gomba, protozoon vagy féreg – által okozott, a szervezet bármely részére lokalizált fertőzéssel. Ezek a fertőzések lehetnek enyhék, de lehetnek súlyosak és olykor halálos kimenetelűek is. A kortikoszteroidok dózisának emelésével a fertőzéses szövődmények előfordulási aránya növekszik.

Figyelni, monitorozni kell a fertőzések jelentkezését, és szükség esetén meg kell fontolni a kortikoszteroid-terápia leállítását vagy a dózis csökkentését.

Az immunrendszer szuppresszióját okozó gyógyszerekkel kezelt egyének az egészséges embereknél fogékonyabbak a fertőzések iránt. A kortikoszteroid-kezelésben részesülő, gyenge immunrendszerű gyermekek vagy felnőttek esetén például a bárányhimlő és a kanyaró súlyosabb, vagy akár fatális kimenetelű is lehet.

Ugyanakkor ismert vagy feltételezett parazitafertőzésben, például strongyloides (fonálféreg) okozta fertőzésben szenvedő betegeknél a kortikoszteroidokat gondos körültekintés mellett kell alkalmazni. Ezeknél a betegeknél a kortikoszteroid-okozta immunszuppresszió strongyloides-hyperinfekcióhoz és a fertőzés kiterjedt lárva-migrációval járó disszeminációjához vezethet, amely gyakran társul súlyos enterocolitissal és potenciálisan fatális kimenetelű Gram-negatív septicaemiával.

A kortikoszteroidok alkalmazását aktív tuberkulózisban korlátozni kell a fulmináns vagy disszeminált tuberkulózisos esetekre, melyekben a kortikoszteroidokat a betegség kezelésére egyidejűleg kell alkalmazni a gümőkór elleni megfelelő gyógyszerekkel. Azokat a betegeket, akiknek látens tuberkulózisuk van, vagy akiknél a tuberkulin-próba pozitív, szigorú megfigyelés alatt kell tartani a kortikoszteroid-kezelés idején, mert előfordulhat a betegség reaktiválódása. Tartós kortikoszteroid-terápia alatt ezeket a betegeket kemoprofilaxisban kell részesíteni.

Élő, illetve élő, attenuált vakcinák alkalmazása ellenjavallt immunszuppresszív dózisú kortikoszteroid-kezelésben részesülő betegeknél. Elölt vagy inaktivált vakcinák alkalmazása lehetséges, azonban az ezekre adott válasz csökkenhet. Indokolt immunizálási eljárás elvégezhető nem immunszuppresszív dózisú kortikoszteroidokkal kezelt betegeknél.

Allergiás reakciók (pl. angio-oedema) előfordulhatnak.

Mivel kortikoszteroiddal kezelt betegeknél ritkán előfordulhatnak bőrreakciók és anaphylaxiás/anaphylaktoid reakciók, megfelelő megelőző intézkedések teendők a kezelés megkezdése előtt, különösen ha a beteg kórelőzményében bármilyen gyógyszerallergia szerepel.

Ez a gyógyszer tehéntejből kivont laktózt tartalmaz. Óvatosan kell eljárni azoknál a betegeknél, akik ismerten vagy gyaníthatóan túlérzékenyek a tehéntejre, annak összetevőire vagy más tejtermékekre, mivel a gyógyszer nyomokban tehéntej fehérjéket tartalmazhat.

Kaposi-sarcoma előfordulásáról számoltak be kortikoszteroid-kezelésben részesülő betegeknél. A kezelés megszakítása klinikai remissziót eredményezhet.

A kortikoszteroidok szeptikus sokkban való alkalmazásának szerepe ellentmondásos, mivel a korai vizsgálatokban egyaránt jelentettek előnyös és hátrányos hatásokat is. Újabban felvetődött, hogy a kiegészítő kortikoszteroid-terápia előnyös lehet olyan betegeknél, akiknél a kialakult szeptikus sokk mellett mellékvesekéreg-elégtelenség áll fenn. Mindamellett szeptikus sokkban való rutinszerű használatuk nem javasolt. Egy szisztematikus áttekintés nem támasztotta alá a rövid távú, nagy dózisban adott kortikoszteroidok alkalmazását. Több meta-analízis és egy áttekintés azonban felveti, hogy az alacsony dózisban, hosszabb ideig (5-11 napig) alkalmazott kortikoszteroidok csökkenthetik a mortalitást, különösen a vazopresszor támogatásra szoruló szeptikus sokk eseteiben.

Endokrin rendszerre kifejtett hatások
Kortikoszteroid-kezelésben részesülő, váratlan stressznek kitett betegeknél a gyors hatású kortikoszteroidok dózisának emelése javasolt a váratlan stressz helyzetet megelőzően, az alatt és azt követően.

A kortikoszteroidok farmakológiai dózisainak hosszabb időn keresztüli alkalmazása a hypothalamus-hypophyis-mellékvese tengely (HPA) szupresszióját eredményezheti (szekunder mellékvesekéreg-elégtelenség). A kialakult mellékvesekéreg-elégtelenség foka és időtartama betegenként változó és függ a glükokortikoid-terápia során alkalmazott dózistól, annak gyakoriságától, az alkalmazás idejétől

és időtartamától. Másodnaponkénti kezelés alkalmazásával ezen hatások minimálisra csökkenthetők. (Lásd 4.2 pont; másodnaponkénti kezelés).

Emellett a glükokortikoid-kezelés hirtelen abbahagyásával halálos kimenetelű akut mellékvesekéreg-elégtelenség fordulhat elő.

A gyógyszer által kiváltott mellékvesekéreg-elégtelenség, illetve következményeinek veszélye minimalizálható az adagolás fokozatos leépítésével. Ez a típusú relatív elégtelenség még hónapokig fennállhat a terápia abbahagyása után is, ezért, ha ezen időszak alatt bármiféle stresszhelyzet fordulna elő, a hormonterápiát vissza kell állítani.

A glükokortikoid-kezelés hirtelen abbahagyásakor – akut mellékvesekéreg-elégtelenségtől látszólag független – szteroid „megvonási szindróma" léphet fel. Ez a szindróma olyan tünetekkel járhat, mint anorexia, émelygés, hányás, letargia, fejfájás, láz, ízületi fájdalom, desquamatio, myalgia, testtömegcsökkenés és/vagy hypotonia. Ezeket a tüneteket a feltételezések szerint inkább a glükokortikoid-koncentráció hirtelen megváltozása, mintsem az alacsony kortikoszteroid-szintek okozzák.

Mivel a glükokortikoidok Cushing-szindrómát válthatnak ki, illetve súlyosbíthatják azt, a Cushing-kórban szenvedő betegeknél a glükokortikoidok adása kerülendő.

Hypothyreosis és májcirrhosis fokozhatja a kortikoszteroidok hatását.

Hyperthyreosisban, valamint metilprednizolon-indukált hypokalaemiában szenvedő betegeknél thyreotoxicus periodikus paralysis (TPP) jelentkezhet.
A TPP gyanúja fel kell, hogy merüljön olyan, metilprednizolonnal kezelt betegeknél, akik az izomgyengeség jeleit és tüneteit mutatják, különösen a hyperthyreosisban szenvedő betegek esetén. TPP gyanúja esetén haladéktalanul monitorozni kell a vér káliumszintjét, majd megfelelő kezeléssel biztosítani kell, hogy a vér normális káliumszintje helyreálljon.

Az anyagcserére és táplálkozásra kifejtett hatások
A kortikoszteroidok, köztük a metilprednizolon emelheti a vércukorszintet, súlyosbíthatja a már meglévő diabetest és hosszú távú terápiában való alkalmazása hajlamosíthat diabetes mellitus kialakulására.

Emésztőrendszeri hatások
Nagy dózisú kortikoszteroidok akut pancreatitist okozhatnak.

Nincs egyetemes egyetértés a tekintetben, hogy a kortikoszteroidok önmagukban felelősek-e a kezelés során észlelt peptikus fekély kialakulásáért, de a glükokortikoid-kezelés elfedheti a peptikus fekély tüneteit, így perforáció és vérzés jelentősebb fájdalom nélkül is bekövetkezhet.
A glükokortikoid-kezelés elfedheti a peritonitist vagy az emésztőrendszeri zavarokkal kapcsolatos egyéb jeleket vagy tüneteket, így például a perforációt, obstructiót vagy pancreatitist. Nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazva fokozott a gastrointestinalis fekély kialakulásának kockázata.

A kortikoszteroidokat megfelelő körültekintéssel kell alkalmazni nem specifikus colitis ulcerosában, ha fennáll a veszélye a perforációnak, tályognak, vagy más pyogen fertőzésnek, diverticulitisben, friss bél-anastomosisban, aktív vagy látens peptikus fekélynél.

Hepatobiliáris hatások
Ritkán hepatobiliáris betegségekről számoltak be, melyek többsége reverzibilis volt a terápia megvonása után. Ezért a beteget megfelelően figyelemmel kell kísérni.

A szívre kifejtett hatások
Hosszú távon, magas dózissal kezelt, szív- és érrendszeri kockázati tényezőkkel rendelkező betegeket a glükokortikoidok szív- és érrendszerre kifejtett mellékhatásai (mint pl. dyslipidaemia és hypertonia)

további szív- és érrendszeri mellékhatások kialakulására prediszponálhatják. Ennek megfelelően a kortikoszteroid-kezelés megfontoltan alkalmazandó ilyen betegeknél, és figyelmet kell fordítani a kockázatcsökkentésre és további cardialis monitorozásra, amennyiben szükséges. Az alacsony dózis és a másnaponkénti kezelés csökkentheti a kortikoszteroid-kezelés szövődményeinek incidenciáját.

A szisztémás kortikoszteroidok pangásos szívelégtelenségben óvatosan, és csak feltétlenül szükséges esetekben alkalmazhatók.

Érrendszeri hatások
A kortikoszteroidokkal kapcsolatban beszámoltak thrombosisról, beleértve a vénás thromboembolisatiót. Ezért a kortikoszteroidokat thromboemboliás rendellenességben szenvedő vagy arra hajlamos betegek esetében csak óvatosan szabad alkalmazni.
A kortikoszteroidok megfelelő körültekintéssel alkalmazhatók hypertoniában szenvedő betegeknél.

Vesére és húgyutakra kifejtett hatások
A kortikoszteroidok megfelelő körültekintéssel alkalmazhatók veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.
Körültekintés szükséges szisztémás sclerosisban szenvedő betegeknél, mert a scleroderma renalis krízis megnövekedett incidenciáját figyelték meg kortikoszteroidok, beleértve metilprednizolon alkalmazása esetén.

A laboratóriumi és egyéb vizsgálatokra kifejtett hatások
A hidrokortizon és kortizon átlagos és nagy dózisai előidézhetik a vérnyomás emelkedését, só- és vízretenciót, valamint fokozott kálium kiválasztást okozhatnak. A szintetikus származékok használata során ezek a hatások jóval kisebb mértékben fordulnak elő, kivéve, ha igen nagy dózisokban alkalmazzák őket. A sóbevitel korlátozása és káliumpótlás szükséges lehet. Az összes kortikoszteroid fokozza a kalcium-kiválasztást.

A csont- és izomrendszerre kifejtett hatások
A kortikoszteroidok nagy dózisban való alkalmazása mellett akut myopathiát jelentettek, leggyakrabban olyan betegeknél, akiknél a neuromuszkuláris transzmisszió rendellenessége áll fenn (pl. myasthenia gravis) vagy akik kiegészítő terápiaként antikolinerg szereket, pl. neuromuszkuláris blokkolókat (pl. pankurónium) kapnak. A jelentett akut myopathia generalizált, a szem- és légzőizmok lehetséges érintettségével és quadriparesis is kialakulhat. Előfordulhat kreatin-kináz emelkedés. A kortikoszteroidok abbahagyását követő klinikai javulás vagy felépülés néhány héttől akár évekig is tarthat.

Az osteoporosis gyakori, de sokszor fel nem ismert mellékhatása a tartós, nagy dózisú glükokortikoid-kezelésnek. A kortikoszteroidok megfelelő körültekintéssel alkalmazhatók osteoporosisban szenvedő betegeknél.

Idegrendszeri hatások
A kortikoszteroidok megfelelő körültekintéssel alkalmazhatók myasthenia gravisban vagy görcsrohammal járó kórképekben szenvedő betegeknél.

Bár kontrollos klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a kortikoszteroidok hatásosak a sclerosis multiplex akut exacerbatiója javulásának gyorsításában, de nem igazolták, hogy a kortikoszteroidok befolyásolnák a végleges kimenetelt vagy a betegség lefolyását. A vizsgálatok kimutatták, hogy szignifikáns hatás eléréséhez relatíve nagy dózis kortikoszteroid alkalmazása szükséges.

Kortikoszteroidokat szedő betegeknél epiduralis lipomatosisról érkeztek jelentések, jellemzően a hosszú távú, nagy dózisú alkalmazással összefüggésben.

Szemészeti elváltozások
A tartós kortikoszteroid-terápia okozhat hátsó subcapsularis cataractát, nuclearis cataractát (főként gyermekeknél), exophtalmust, vagy szembelnyomás-növekedést, amely a látóidegek lehetséges károsodásával járó glaucomát eredményezhet.

A glükokortikoidokkal kezelt betegeknél a másodlagos, gombák vagy vírusok okozta szemfertőzés előfordulása fokozódhat.
A szem herpes simplex vírusfertőzése esetén a metilprednizolon csak óvatosan adható a lehetséges cornea perforáció miatt.

A kortikoszteroidok szisztémás és helyi alkalmazásával kapcsolatosan látászavarról számolhatnak be. Amennyiben a beteg olyan tünetekkel jelentkezik, mint például a homályos látás vagy egyéb látászavarok, fontolóra kell venni a beteg szemész szakorvoshoz történő utalását a lehetséges okok kivizsgálása céljából, amelyek között szerepelhet a szürkehályog, a glaukóma vagy olyan ritka betegségek, mint a centrális serosus chorioretinopathia (CSCR), amelyeket a szisztémás és helyi kortikoszteroid alkalmazása után jelentettek. A chorioretinopathia centralis serosa retinaleváláshoz vezethet (lásd 4.8 pont).

Pszichés hatások
Eufóriától, álmatlanságtól, hangulatingadozástól, személyiségzavaroktól és súlyos depressziótól nyílt pszichotikus megnyilvánulásig terjedő pszichés zavarok léphetnek fel kortikoszteroidok alkalmazása esetén. A már meglévő emocionális instabilitást vagy pszichotikus tendenciát a kortikoszteroid-kezelés súlyosbíthatja.

Szisztémásan alkalmazott szteroidokkal potenciálisan súlyos pszichiátriai mellékhatások léphetnek fel (lásd 4.8 pont, Pszichiátriai kórképek). A tünetek tipikusan a kezelés megkezdését követő néhány napon vagy héten belül jelentkeznek. A legtöbb tünet a dózis csökkentése vagy megvonása következtében javul, bár specifikus kezelés válhat szükségessé. Pszichés hatásokat jelentettek a kortikoszteroidok abbahagyását követően, melyek gyakorisága nem ismert. A betegeket/gondozóikat bátorítani kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben a betegnél pszichés tünetek jelentkeznek, különösen levertség esetén vagy ha öngyilkossági gondolatok gyaníthatók. A betegeknek/gondozóiknak tudatában kell lenniük hogy a szisztémás szteroidok dózisának csökkentése során vagy közvetlenül a dózis csökkentése/megvonása után pszichiátriai zavarok fordulhatnak elő.

Egyéb figyelmeztetések és óvintézkedések
Az acetilszalicilsav és a nem-szteroid gyulladáscsökkentők óvatosan adhatók együtt kortikoszteroidokkal.

Az orális antikoagulánsok és a metilprednizolon egyidejű alkalmazása növelheti a vérzés kockázatát. Emellett jelentettek olyan eseteket is, ahol csökkent az orális antikoagulánsok hatása. K-vitamin-antagonistákkal kezelt betegek esetén a protrombinidő (INR) gyakoribb monitorozása javasolt, különösen a metilprednizolonnal való kezelés megkezdése vagy a dózis módosítása esetén (lásd 4.5 pont).

Szisztémás kortikoszteroidok nem javallottak traumás agysérülés kezelésére, ezért nem alkalmazhatók ilyen esetek kezelésére; egy multicentrikus vizsgálat fokozott mortalitást mutatott 2. héttel illetve 6 hónappal a sérülést követően azoknál a betegeknél, akik metilprednizolon-nátrium-szukcinátot kaptak, placebóval összehasonlítva. Az ok-okozati összefüggés a metilprednizolon-nátrium-szukcináttal nem bizonyított.

A szisztémás kortikoszteroidok alkalmazása után phaeochromocytoma krízist jelentettek, ami halálos kimenetelű is lehet. Feltételezett vagy azonosított phaeocromocytomában szenvedő betegeknél kortikoszteroidokat csak megfelelő előny/kockázat értékelést követően szabad alkalmazni.

A forgalomba hozatalt követően tumorlízis-szindrómáról (TLS) számoltak be rosszindulatú daganatokban, köztük haematológiai daganatokban és szolid tumorokban szenvedő betegeknél az önmagában vagy kemoterápiás szerekkel kombináltan adott szisztémás kortikoszteroidok alkalmazását követően. A nagy TLS-kockázatnak kitett betegeket, mint például azokat a daganatos betegeket, akik magas proliferációs rátájú daganatokban szenvednek és nagyfokú tumorterhelésnek vannak kitéve valamint citotoxikus szerekre nagymértékben érzékenyek, szoros monitorozás alatt kell tartani és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket.

Idősek
Az osteoporosis kockázatának lehetséges növekedése, valamint az esetlegesen magas vérnyomást okozó folyadék-visszatartás megnövekedett kockázata miatt körültekintés javasolt időskorú betegek hosszabb távú kortikoszteroid-kezelésekor.

Gyermekek és serdülők
A hosszan tartó kortikoszteroid-terápiában részesülő csecsemők és gyermekek növekedését és fejlődését gondosan figyelemmel kell kísérni.
A növekedést gyermekeknél a tartós, napi több részre osztott glükokortikoid-terápia gátolhatja, ezért az ilyen kezelések alkalmazását a ténylegesen sürgősségi indikációkra kell korlátozni. A másodnaponként alkalmazott glükokortikoid-kezeléssel általában kiküszöbölhető vagy a minimumra csökkenthető ez a mellékhatás. (Lásd 4.2 pont, Adagolás és alkalmazás; másodnaponkénti kezelés)

A hosszan tartó kortikoszteroid-terápiában részesülő csecsemők és gyermekek a megnövekedett intracranialis nyomás fokozott kockázatának vannak kitéve.

A kortikoszteroidok nagy dózisai pancreatitist okozhatnak gyermekeknél.

Segédanyagok
A Medrol 4 mg, 16 mg, és 32 mg-os tabletták laktóz-monohidrátot és szacharózt tartalmaznak (lásd 6.1 pont). Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, fruktóz-intoleranciában, teljes laktázhiányban, szacharáz-izomaltáz hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Medrol 100 mg tabletta kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A metilprednizolon citokróm P450 enzim (CYP) szubsztrát, és főleg a CYP3A4-enzim által metabolizálódik. A CYP3A4 a felnőtt emberi májban található népes CYP-alcsalád domináns enzime. A szteroidok 6β-hidroxilációját katalizálja, ami az endogén és a szintetikus szteroidok alapvető, fázis I. metabolikus lépése. Számos egyéb vegyület is a CYP3A4 szubsztrátja, ezek közül néhány (más gyógyszerekkel együtt) a CYP3A4-enzim indukciójával (upreguláció) vagy gátlásával megváltoztatja a glükokortikoidok metabolizációját.

CYP3A4-GÁTLÓK: A CYP3A4 aktivitását gátló gyógyszerek általában csökkentik a CYP3A4-szubsztrát gyógyszerek, pl. a metilprednizolon máj clearance-ét és növelik a plazmakoncentrációját. CYP3A4-gátló jelenlétében szükség lehet a metilprednizolon dózisának titrálására a szteroid-toxicitás elkerülése érdekében.

CYP3A4-INDUKTOROK: A CYP3A4 aktivitását indukáló gyógyszerek általában növelik a CYP3A4-szubsztrát gyógyszerek máj clearance-ét, melyek plazmakoncentrációja ezáltal csökken. Ilyen gyógyszerekkel való együttes alkalmazás során a kívánt hatás eléréséhez szükség lehet a metilprednizolon dózisának emelésére.

CYP3A4-SZUBSZTRÁTOK: Egy másik CYP3A4-szubsztrát jelenlétében a metilprednizolon máj clearance-e módosulhat, amely a dózis megfelelő módon való módosítását igényelheti. A két gyógyszer külön-külön történő alkalmazásához kapcsolódó nemkívánatos események előfordulásának valószínűsége együttes adásuk során emelkedhet.

NEM A CYP3A4 ÁLTAL MEDIÁLT HATÁSOK: A metilprednizolonnal előforduló egyéb interakciók és hatások az alábbi 1. Táblázatban kerültek leírásra.

Az 1. táblázat a metilprednizolonnal kapcsolatosan leggyakrabban előforduló és/vagy klinikailag jelentős gyógyszerinterakciókról és hatásokról ad leírást.

1. táblázat A metilprednizolonnal kapcsolatos jelentős interakciók/hatások

Gyógyszercsoport vagy -típus **GYÓGYSZER VAGY HATÓANYAG**	**Interakciók/hatások**
Antibakteriális készítmények IZONIAZID	CYP3A4-GÁTLÓ. Ezen felül a metilprednizolon potenciálisan növelheti az izoniazid acetilációjának sebességét és clearence-ét
Antibiotikumok, antituberkulotikumok RIFAMPICIN	CYP3A4-INDUKTOR
Antidiabetikumok	Mivel a kortikoszteroidok növelhetik a vércukor-szintet, az antidiabetikumok dózisának módosítása válhat szükségessé.
Orális antikoagulánsok (K-VITAMIN-ANTAGONISTÁK ÉS NEM K-VITAMIN-ANTAGONISTÁK)	Az orális antikoagulánsok metilprednizolonnal való együttes alkalmazása eltérő hatásokat válthat ki. Ezen antikoagulánsok kortikoszteroidokkal való egyidejű alkalmazása esetén egyaránt beszámoltak az antikoaguláns hatás fokozódásáról és csökkenéséről is. Ezért az alvadási paraméterek rendszeres ellenőrzése szükséges a kívánt antikoaguláns hatás fenntartása érdekében.
Antikolinészterázok	A szteroidok csökkenthetik az antikolinészterázok hatását myasthenia gravis esetében.
Antikonvulzív szer KARBAMAZEPIN	CYP3A4-INDUKTOR (és -SZUBSZTRÁT)
Antikonvulzív szerek FENOBARBITÁL FENITOIN PRIMIDON	CYP3A4-INDUKTOROK
Antikolinerg szerek NEUROMUSZKULÁRIS BLOKKOLÓK	A kortikoszteroidok befolyásolhatják az antikolinerg szerek hatását: 1. A kortikoszteroidok nagy dózisban való, antikolinerg szerekkel, ún. neuromuszkuláris-blokkolókkal való együttes alkalmazása mellett akut myopathiát jelentettek (további információért lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, A csont- és izomrendszerre kifejtett hatások). 2. A pankurónium és a vekurónium neuromuszkuláris-blokkoló hatásának antagonizmusát jelentették kortikoszteroidot szedő betegeknél. Ezen interakcióra valamennyi kompetitív neuromuszkuláris-blokkoló esetében számítani lehet.
Antiemetikumok APREPITANT FOZAPREPITANT	CYP3A4-GÁTLÓK (és -SZUBSZTRÁTOK)
Antifungális szerek ITRAKONAZOL KETOKONAZOL	CYP3A4-GÁTLÓK (és -SZUBSZTRÁTOK)
Antihipertenzív szerek	A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek dózisának módosítása válhat szükségessé, mivel a glükokortikoidok vérnyomásemelkedést okozhatnak (mineralokortikoid hatás).
Antipszichotikumok	Kortikoszteroidokkal egyidejűleg alkalmazva az adagolás módosítása válhat szükségessé.
Antivirális készítmények	CYP3A4-GÁTLÓK (és -SZUBSZTRÁTOK)

HIV-PROTEÁZ-GÁTLÓK	1) A proteáz-gátlók, mint az indinavir vagy a ritonavir, emelhetik a kortikoszteroidok plazmakoncentrációját. 2) A kortikoszteroidok indukálhatják a HIV-proteáz gátlók metabolizmusát, ami csökkent plazmakoncentrációkat okozhat.
Farmakokinetikai hatásfokozó KOBICISZTÁT	CYP3A4-GÁTLÓ
Aromatáz gátlók AMINOGLUTETIMID	Az aminoglutetimid által indukált mellékvese-szuppresszió súlyosbíthatja a hosszú távú glükokortikoid-kezelés miatt bekövetkező endokrin változásokat.
Anxiolitikumok	Kortikoszteroidokkal egyidejűleg alkalmazva az adagolás módosítása válhat szükségessé.
Digitálisz	Szívglikozidok és kortikoszteroidok (mineralokortikoid hatás révén) egyidejű alkalmazása esetén a káliumvesztés fokozódhat – különösen ha a betegnél diuretikumokat is alkalmaznak –, ami a szívglikozidokat szedő betegeket veszélyeztetheti, mivel a hypokalaemia növeli ezen gyógyszerek toxicitását.
Fogamzásgátlók (orális) ETINILÖSZTRADIOL/NORETINDRON	CYP3A4-GÁTLÓ (és -SZUBSZTRÁT)
Grépfrútlé	CYP3A4-GÁTLÓ
Immunszupresszánsok CIKLOSPORIN	CYP3A4-GÁTLÓ (és -SZUBSZTRÁT) 1. Ciklosporin és metilprednizolon egyidejű alkalmazása esetén előfordul a gyógyszerek metabolizmusának kölcsönös gátlása, ami az egyik vagy mindkét gyógyszer plazmakoncentrációját emelheti. Ezért lehetséges, hogy az egyes gyógyszerek külön-külön alkalmazása esetén előforduló nemkívánatos események gyakorisága növekedhet az együttes alkalmazás során. 2. A ciklosporin és a metilprednizolon együttes alkalmazásakor konvulziókról számoltak be.
Immunszupresszánsok CIKLOFOSZFAMID TAKROLIMUSZ	CYP3A4-SZUBSZTRÁTOK
Immunszupresszánsok METOTREXÁT	Immunszupresszív szerek, pl. metotrexát alkalmazásakor a kortikoszteroid dózisának csökkentése válhat szükségessé (lásd 4.4 pont).
Kalcium-csatorna blokkolók DILTIAZEM	CYP3A4-GÁTLÓ (és -SZUBSZTRÁT)
Káliumvesztést fokozó szerek	Ha a kortikoszteroidokat káliumvesztést fokozó szerekkel (pl. diuretikumokkal) egyidejűleg alkalmazzák, a betegeknél fokozottan kell figyelni a hypokalaemia kialakulására. Ugyancsak fokozott a hypokalaemia kialakulásának kockázata a kortikoszteroidok és az amfotericin B, xantének vagy β2-agonisták egyidejű alkalmazásakor.
Makrolid antibiotikumok KLARITROMICIN ERITROMICIN	CYP3A4-GÁTLÓ (és -SZUBSZTRÁT)
Makrolid antibiotikumok TROLEANDOMICIN	CYP3A4-GÁTLÓ

NSAID-ok (nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek) ACETILSZALICILSAV (ASA) nagy dózisban	1. Kortikoszteroidok és nem-szteroid gyulladáscsökkentők együttes adásakor a gastrointestinalis vérzés és fekély előfordulásának gyakorisága fokozódhat. 2. A metilprednizolon a nagy dózisú acetilszalicilsav clearance-ét megnövelheti, ami a szalicilát szérumszintek csökkenéséhez vezethet. A metilprednizolon megvonása esetén a szalicilát szérumszintek viszont megemelkednek, ami a szalicilát-intoxikáció kockázatának fokozódásához vezethet.
Szimpatomimetikumok SZALBUTAMOL EFEDRIN	A kortikoszteroidok és szimpatomimetikumok (pl. szalbutamol) egyidejű alkalmazása esetén fokozódhat azok hatása. CYP3A4-INDUKTOR

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység
Állatkísérletek során a kortikoszteroidok a fertilitás csökkentését mutatták (lásd 5.3 pont).

Terhesség
Az állatokkal végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak.
Néhány állatkísérletben kimutatták, hogy az anyaállatnál nagy dózis kortikoszteroid alkalmazása magzati fejlődési rendellenességekhez vezethet. Azonban a kortikoszteroidok úgy tűnik, nem okoznak kongenitális rendellenességeket, ha terhes nőknél alkalmazzák azokat. Mivel adekvát humán reprodukciós vizsgálatokat nem végeztek metilprednizolonnal, a magzati károsodás lehetősége egyértelműen nem zárható ki, ezért ez a gyógyszer terhesség alatt csak nagyon indokolt esetben, a terápiás előny és az anyára és a magzatra gyakorolt kockázat arányának gondos értékelése után alkalmazható.

Bizonyos kortikoszteroidok könnyen átjutnak a placentán.
Egy retrospektív vizsgálatban megállapították, hogy megnövekedett az alacsony születési súly gyakorisága kortikoszteroidokkal kezelt terhes nők újszülöttjeinél. A terhesség során jelentős mennyiségű kortikoszteroid-expozíciónak kitett újszülötteket gondosan meg kell figyelni, és értékelni kell a mellékvesekéreg-elégtelenségre utaló jeleket és tüneteket, habár az újszülöttkori mellékvesekéreg-elégtelenség ritkán jelenik meg *in utero* kortikoszteroid-expozíciónak kitett újszülötteknél.

A kortikoszteroidoknak nincsen ismert, a vajúdást és a szülést befolyásoló hatása.

Szoptatás
A kortikoszteroidok kiválasztódnak az anyatejbe. Az anyatejbe kiválasztódott kortikoszteroidok a növekedés visszamaradását okozhatják és befolyásolhatják az endogén glükokortikoidok termelését a szoptatott csecsemőben.

Mivel adekvát humán reprodukciós vizsgálatokat nem végeztek glükokortikoidokkal, ez a gyógyszer szoptatás alatt csak a terápiás előny és az anyára és a csecsemőre gyakorolt kockázat arányának gondos értékelése után alkalmazható.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem vizsgálták módszeresen, hogy a kortikoszteroidok befolyásolhatják-e a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Olyan mellékhatások léphetnek fel a kortikoszteroidokkal történt kezelés után, mint a szédülés, vertigo, látászavarok és fáradékonyság. Ha ez előfordul, a beteg ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Gyakori (≥1/100 – <1/10)
Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)
Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	**Gyakoriság**	**Mellékhatás**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	***Nem ismert***	Opportunista fertőzés; fertőzés (beleértve a megnövekedett fogékonyságot és fertőzések elfedését); peritonitis†
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	***Nem ismert***	Leukocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	***Nem ismert***	Gyógyszerekkel szembeni túlérzékenységi reakciók (anaphylaxiás reakció, anaphylaktoid reakció)
Endokrin betegségek és tünetek	***Nem ismert***	Cushingoid állapot; hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely szuppressziója; szteroid megvonási szindróma
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	***Nem ismert***	Metabolikus acidosis; epiduralis lipomatosis; nátriumretenció; folyadékretenció; hypokalaemiás alkalosis; dyslipidaemia; csökkent glükóztolerancia; diabeteses betegek fokozott inzulin- (vagy orális antidiabetikum) szükséglete; lipomatosis; étvágynövekedés (ami testtömegnövekedést eredményezhet)
Pszichiátriai kórképek	***Nem ismert***	Affektív zavar (beleértve a deprimált hangulatot és az euforikus hangulatot, az érzelmi kiegyensúlyozatlanságot, gyógyszer dependenciát és öngyilkossági gondolatokat); pszichotikus rendellenesség (beleértve a mániát, téveszméket, hallucinációt, schizophreniát); pszichotikus viselkedés; mentális zavar; személyiség megváltozása; zavarodottság; szorongás; hangulatváltozások; rendellenes viselkedés; insomnia; irritabilitás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	***Nem ismert***	Emelkedett koponyaűri nyomás (papilla oedemával [benignus intracranialis hypertonia]); convulsiók; amnesia; kognitív zavar; szédülés; fejfájás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	***Nem ismert***	Chorioretinopathia; cataracta; glaucoma; exophthalmus; homályos látás (lásd még 4.4 pont)
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	***Nem ismert***	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	***Nem ismert***	Pangásos szívelégtelenség (arra hajlamos betegeknél)

Érbetegségek és tünetek	***Nem ismert***	Thromboticus események; hypertonia; hypotonia, kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek	***Nem ismert***	Pulmonalis embolia; csuklás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	***Nem ismert***	Peptikus fekély (lehetséges perforációval és vérzéssel); bélperforáció; gyomorvérzés; pancreatitis; ulceratív oesophagitis; oesophagitis; abdominalis distensio; abdominalis fájdalom; diarrhoea; dyspepsia; hányinger
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	***Nem ismert***	Megemelkedett májenzimszintek; emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz, más néven alanin-aminotranszferáz-szint; emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz, más néven aszpartát-aminotranszferáz-szint; emelkedett alkalikus-foszfatáz-szint
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	***Nem ismert***	Angio-oedema; hirsutismus; petechiák; ecchymosis, bőr atrophia, erythema; hyperhidrosis, striák a bőrön; bőrkiütés; pruritus; urticaria; acne, panniculitis[#]
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	***Nem ismert***	Izomgyengeség; myalgia; myopathia; izomatrophia; osteoporosis; osteonecrosis; pathológiás törések; neuropathiás arthropathia; arthralgia; növekedés visszamaradása
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	***Nem ismert***	Rendszertelen menstruáció
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	***Nem ismert***	Elhúzódó sebgyógyulás; peripheriás oedema; fáradtság; rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	***Nem ismert***	Emelkedett szemnyomás; csökkent szénhidrát-tolerancia; csökkent káliumszint a vérben; emelkedett kalciumszint a vizeletben; emelkedett karbamidszint a vérben; bőrpróbákra adott válasz szuppressziója *
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	***Nem ismert***	Kompressziós csigolyatörések; ínszakadás

*Nem MeDRA szerinti terminus

[†] A peritonitis az emésztőrendszeri zavarok, köztük a perforáció, az obstructio vagy a pancreatitis elsődlegesen mutatkozó jele vagy tünete lehet (lásd 4.4 pont, Emésztőrendszeri hatások).

[#] Néhány esetben panniculitis kialakulásáról számoltak be a dózis csökkentése vagy a kezelés abbahagyása után, különösen hosszú távú, nagy dózisú kezelést követően. A panniculitis gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban fordul elő, mint felnőtteknél, és a legtöbb esetben spontán megszűnik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A metilprednizolon akut túladagolásának nincsenek klinikai tünetei. Kortikoszteroid-túladagolást követő akut toxicitást és/vagy halált ritkán jelentettek. Hosszabb időn keresztül gyakori, ismételt (naponta vagy hetente néhányszor) adagok alkalmazása Cushingoid állapot kifejlődését és a krónikus szteroid terápia egyéb szövődményeit vonhatják maguk után.

Túladagolás estén nincs specifikus antidótum, a kezelés szupportív és tüneti. A metilprednizolon dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás kortikoszteroidok; ATC-kód: H02AB04

A metilprednizolon nagy potenciálú gyulladáscsökkentő szteroid. Gyulladáscsökkentő potenciálja nagyobb a prednizolonnál, a nátrium- és vízretencióra gyakorolt hatása kisebb. A metilprednizolon hidrokortizonhoz viszonyított relatív potenciálja legalább 5:1.
A glükokortikoidok a sejtmembránokon keresztül diffundálnak be a sejtbe, és ott komplexet képeznek a specifikus cytoplasma receptorokkal. A komplexek belépnek a sejtmagba, a DNS-hez (kromatinhoz) kötődnek, stimulálják a mRNS transzkripcióját, így számos enzimfehérje szintézisét (melyek végülis feltehetően felelősek a glükokortikoidok szisztémás hatásáért). Nemcsak a gyulladásos és immunfolyamatokra fejtenek ki jelentős hatást, de befolyásolják a szénhidrát-anyagcserét, a fehérjék és a zsírok metabolizmusát is. Hatnak továbbá a szív- és érrendszerre, a csont-izomrendszerre és a központi idegrendszerre.

Hatás a gyulladásos és immunfolyamatokra
A glükokortikoidokat főként gyulladáscsökkentő, immunszuppresszív és antiallergiás hatásuk miatt alkalmazzák. E hatások a következőket eredményezik:
- a gyulladás fókuszához közel lévő immunaktív sejtek csökkenését;
- csökkent vasodilatatiot;
- a lizoszomális membránok stabilizációját;
- a fagocitózis gátlását valamint a prosztaglandinok és rokon anyagok csökkent termelődését.

4 mg metilprednizolon (4,4 mg metilprednizolon-acetát) hatása megegyezik 20 mg hidrokortizon gyulladáscsökkentő hatásával. A metilprednizolonnak csak minimális mineralokortikoid hatása van (200 mg metilprednizolon ekvivalens 1 mg dezoxikortikoszteronnal).

Hatás a szénhidrát- és a fehérje-anyagcserére
A glükokortikoidoknak fehérjelebontó hatásuk van.
A glükoneogenezis révén a felszabadult aminosavak glükózzá és glikogénné alakulnak át a májban. A perifériás szövetekben a glükóz felszívódása csökken, ami hyperglikaemiához és glükózuriához vezethet azokban a betegekben, akik diabetesre hajlamosak.

Hatás a zsírok metabolizmusára
A glükokortikoidoknak zsírbontó hatásuk van. Ez a zsírbontó hatás főként a végtagokon jelentkezik. Van azonban zsírképző hatásuk is, melynek legnyilvánvalóbb jelei a mellen, a nyakon és a fejen jelentkeznek. Mindez a zsírszövet eloszlás átrendeződéséhez vezet.
A kortikoszteroidok maximális farmakológiai hatása elmarad a vérben mért csúcsszinttől, ami

arra enged következtetni, hogy a gyógyszer hatása inkább az enzimműködés megváltoztatásán keresztül érvényesül, mintsem közvetlen hatás révén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A metilprednizolon farmakokinetikája lineáris, függetlenül az alkalmazás módjától.

Felszívódás
A metilprednizolon gyorsan felszívódik, és a maximális metilprednizolon-plazmakoncentrációt egészséges felnőtteknél az orálisan alkalmazott dózisok után 1,5-2,3 óra elteltével éri el. A metilprednizolon abszolút biohasznosulása egészséges egyéneknél orális alkalmazást követően általában magas (82%-89%). *In vivo* vizsgálatok azt jelzik, hogy a szteroidok főként a vékonybél proximális részéből szívódnak fel. A disztális részen a felszívódás a proximális részen mért értékeknek kb. a fele.

Eloszlás
A metilprednizolon szöveti megoszlása széleskörű, átlép a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe. Látszólagos eloszlási térfogata körülbelül 1,4 l/ttkg. Embernél a metilprednizolon plazmafehérje-kötődése kb. 77%.

Biotranszformáció
A metilprednizolon embernél a májban metabolizálódik inaktív metabolitokká. Fő metabolitjai a 20-alfa-hidroxi-metilprednizolon és a 20-beta-hidroxi-metilprednizolon. A májban történő metabolizmusért elsődlegesen a CYP3A4-enzim a felelős. A CYP3A4-enzim által mediált interakciókat lásd a 4.5 pontban.

Sok más CYP3A4-szubsztráthoz hasonlóan a metilprednizolon is szubsztrátja lehet az ATP-kötő kazetta (ABC) transzporter fehérjének, a P-glikoproteinnek, ami befolyásolja szöveti megoszlását és más gyógyszerekkel való kölcsönhatásait.

Elimináció
A metilprednizolon teljes mennyiségének átlagos eliminációs félideje 1,8 és 5,2 óra között változik. Teljes clearence-e körülbelül 5-6 ml/perc/ttkg. A metabolitok, mint glükuronidok, szulfátok és a nem kötődő vegyületek, a vizelettel ürülnek ki. A konjugáció főleg a májban és bizonyos mértékben a vesében történik.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású toxicitási, dózistoxicitási vizsgálatokban, amelyeket egereknél, patkányoknál, nyulaknál és kutyáknál, intravénás, intraperitonealis, subcutan, intramuscularis és *per os* adagolással végeztek, nem találtak nem várt kockázatokat. Az ismételt adagolású vizsgálatokban a toxicitási értékek megfeleltek az exogén mellékvesekéreg-szteroidoknak való folyamatos expozíció során várható értékeknek.

Karcinogenezis:
A metilprednizolont nem értékelték formálisan rágcsálókkal végzett karcinogenitási vizsgálatokban. Változó eredményeket kaptak egereknél és patkányoknál a karcinogenitás szempontjából tesztelt más glükokortikoidokkal. Azonban a közzétett adatok azt jelzik, hogy több rokon glükokortikoid, köztük a budezonid, a prednizolon és a triamcinolon-acetonid növelheti a hepatocellularis adenomák és karcinomák incidenciáját hím patkányoknál az ivóvizükben adott *per os* adagolást követően. Ezek a tumorigenikus hatások a tipikus klinikai dózisoknál mg/m^2 alapon kisebb dózisoknál következtek be.

Mutagenezis:
A metilprednizolont nem értékelték formálisan a genotoxicitás tekintetében. Azonban a metilprednizolon-szulfonát, ami szerkezetileg hasonlít a metilprednizolonhoz, nem volt mutagén sem metabolikus aktiválással, sem anélkül *Salmonella typhimurium* esetében 250-2000 mikrogramm/lemez koncentrációval, továbbá egy emlőssejt-génmutációs vizsgálatban, amit kínai hörcsög petesejteken

végeztek 2000–10 000 mikrogramm/ml-es koncentrációval. A metilprednizolon-szulfonát nem indukált nem tervezett DNS-szintézist primer patkány-hepatocitákban 5–10 000 mikrogramm/ml-es koncentráció mellett. Ezen felül a közzétett adatok elemzése azt jelzi, hogy a prednizolon-farnezilát (PNF), ami szerkezetileg hasonlít a metilprednizolonhoz, nem volt mutagén sem metabolikus aktiválással, sem anélkül a *Salmonella typhimurium* és az *Escherichia coli* törzsei esetében 312–5000 mikrogramm/lemez koncentrációval. Egy kínai hörcsög fibroblast-sejtvonalon a legmagasabb tesztelt koncentráció, 1500 mikrogramm/ml mellett metabolikus aktivációval a PNF kismértékű növekedést okozott a kromoszómák szerkezeti aberrációinak incidenciájában.

Reproduktív toxicitás:
A patkányoknál történő alkalmazáskor a kortikoszteroidokról kimutatták, hogy csökkentik a fertilitást. Hím patkányoknak 0, 10 és 25 mg/kg/nap dózisokban kortikoszteront adagoltak subcutan injekcióval naponta egyszer 6 héten át, majd kezeletlen nőstényekkel pároztatták őket. A magas dózist 20 mg/kg/nap dózisra csökkentették a 15. nap után. Csökkent számban figyeltek meg párzási dugaszokat, ami a járulékos szervek csökkent súlyának szekunder eredménye lehetett. Csökkent az implantációk és az élő magzatok száma.

A kortikoszteroidok számos fajnál teratogénnek bizonyultak a humán dózissal ekvivalens expozíció esetén. Állatokkal végzett reprodukciós vizsgálatokban a glükokortikoidok – így a metilprednizolon is – növelték a malformációk (szájpadhasadék, csontrendszeri rendellenességek), embrió/magzati letalitások (pl. megnövekedett reabszorpció) és az intrauterin növekedés-visszamaradásának incidenciáját.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Medrol 4 mg tabletta: kalcium-sztearát, szacharóz, kukoricakeményítő, laktóz-monohidrát.

Medrol 16 mg tabletta: folyékony paraffin, kalcium-sztearát, szacharóz, kukoricakeményítő, laktóz-monohidrát.

Medrol 32 mg tabletta: folyékony paraffin, kalcium-sztearát, szacharóz, kukoricakeményítő, laktóz-monohidrát.

Medrol 100 mg tabletta: indigókármin (E132), magnézium-sztearát, metilcellulóz, karboximetil-keményítő-nátrium, mikrokristályos cellulóz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Medrol 4 mg tabletta: 3 év
Medrol 16 mg tabletta: 3 év
Medrol 32 mg tabletta: 5 év (HDPE tartályban) és 3 év (buborékcsomagolásban)
Medrol 100 mg tabletta: 5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Medrol 4 mg tabletta: 30 db vagy 100 db tabletta fehér, csavaros, garanciazáras, gyermekbiztos PP kupakkal és indukciós záróbetéttel lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban vagy tabletták színtelen, átlátszó PVC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

Medrol 16 mg tabletta: 50 db tabletta fehér, csavaros, garanciazáras, gyermekbiztos PP kupakkal és indukciós záróbetéttel lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban vagy tabletták színtelen, átlátszó PVC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

Medrol 32 mg tabletta: 20 db tabletta fehér, csavaros, garanciazáras, gyermekbiztos PP kupakkal és indukciós záróbetéttel lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban vagy tabletták színtelen, átlátszó PVC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

Medrol 100 mg tabletta: 20 db tabletta fehér, csavaros, garanciazáras, gyermekbiztos PP kupakkal és indukciós záróbetéttel lezárt fehér HDPE tartályban és dobozban vagy tabletták színtelen, átlátszó PVC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✠✠ (két keresztes)
Osztályozás: II. csoport
Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Kft.
1123 Budapest
Alkotás u. 53.
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-907/01	Medrol 4 mg tabletta	(30 db)	HDPE tartályban
OGYI-T-907/02	Medrol 4 mg tabletta	(100 db)	HDPE tartályban
OGYI-T-907/03	Medrol 16 mg tabletta	(50 db)	HDPE tartályban
OGYI-T-907/04	Medrol 32 mg tabletta	(20 db)	HDPE tartályban
OGYI-T-907/06	Medrol 100 mg tabletta	(20 db)	HDPE tartályban
OGYI-T-907/07	Medrol 4 mg tabletta	(30 db)	buborékcsomagolásban
OGYI-T-907/08	Medrol 4 mg tabletta	(100 db)	buborékcsomagolásban
OGYI-T-907/09	Medrol 16 mg tabletta	(50 db)	buborékcsomagolásban
OGYI-T-907/10	Medrol 32 mg tabletta	(20 db)	buborékcsomagolásban
OGYI-T-907/11	Medrol 100 mg tabletta	(20 db)	buborékcsomagolásban

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1976. január 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. december 7.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2026. október 09.