

Sp. zn. sukls261057/2024

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Metypred 4 mg tablety**

**Metypred 16 mg tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metypred 4 mg

Jedna tableta obsahuje methylprednisolonum 4 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 67 mg laktózy (jako monohydrát).

Metypred 16 mg

Jedna tableta obsahuje methylprednisolonum 16 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 124 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Metypred 4 mg: bílá až téměř bílá kulatá plochá tableta se zkosenými hranami a půlicí rýhou, o průměru 7 mm.

Metypred 16 mg: bílá až téměř bílá kulatá plochá tableta se zkosenými hranami a půlicí rýhou, o průměru 9 mm, označená ORN 346.

Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Stavy vyžadující systémovou léčbu glukokortikoidy, zvláště autoimunitní onemocnění:

- zánětlivá a systémová revmatická onemocnění (např. revmatoidní artritida, juvenilní chronická artritida, ankylozující spondylitida)
- kolagenní choroby (např. systémový lupus erythematoses, systémová dermatomyositida)
- alergické stavy (např. lékové hypersenzitivní reakce, sérová nemoc, alergická kontaktní dermatitida, anafylaktický šok, astma)
- onemocnění plic (např. plicní sarkoidóza)
- snížení cerebrálního tlaku (např. mozkový edém související s neoplasmatem)
- rejekční reakce po transplantaci
- některá dermatologická onemocnění (např. pemphigus vulgaris)
- hematologická onemocnění (např. idiopatická trombocytopenická purpura, autoimunitní hemolytická anémie)
- neoplastická onemocnění (např. leukemie, maligní lymfom)
- jaterní onemocnění (např. autoimunitní hepatitida)

- neurologická onemocnění (např. sclerosis multiplex, myasthenia gravis)
- oční onemocnění (např. uveitida, optická neuritida)
- ledvinná onemocnění (např. glomerulonefritida)
- gastrointestinální onemocnění (např. ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc).

## **4.2. Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Úvodní dávka přípravku závisí na charakteru onemocnění a jeho závažnosti, obvykle se pohybuje mezi 4–48 mg/den. Při léčbě závažných akutních stavů však může být nutné použít dávky vyšší. Pokud pacient užívá jednu denní dávku, je doporučeno užívat ji ráno. Při dlouhodobé léčbě je třeba stanovit nejnižší účinnou dávku, přípravek je možno užívat každý druhý den ráno. Pokud dávka překročí 6 mg/den, je riziko nežádoucích účinků zvýšeno. Pro děti jsou doporučeny dávky nižší.

Následující pokyny pro dávkování uvádějí doporučenou denní dávku při zahájení léčby:

Systémová revmatická onemocnění: 4-16 mg

Kolagenní choroby: 20-100 mg

Alergické stavy: 12-48 mg

Plicní onemocnění: maximum 64 mg

Rejekční reakce po transplantaci: maximum 7 mg/kg/den

Jaterní onemocnění: 16–48 mg

Dermatologická onemocnění: 80–360 mg

Hematologická onemocnění: 16–100 mg

Neurologická onemocnění: maximum 200 mg

Mozkový edém související s neoplasmatem: 24–100 mg

Oční onemocnění: 12–40 mg

Neoplastická onemocnění: 16–100 mg

Ledvinná onemocnění: 32–48 mg

Gastrointestinální onemocnění: maximum 60 mg

Aby nedošlo k příznakům z vysazení, musí být dlouhodobá léčba ukončována postupně, v průběhu několika týdnů. Užívání přípravku každý druhý den snižuje riziko adrenokortikální insuficience a příznaků z vysazení při ukončení léčby.

Dlouhodobé užívání systémových kortikosteroidů způsobuje adrenokortikální insuficienci, která může přetrvávat měsíce po ukončení léčby. Proto, ve stresových situacích, např. při úrazu, onemocnění a chirurgickém zákroku, musí být dávkování methylprednisolonu zvýšeno nebo musí být zahájena léčba jiným glukokortikoidem (viz bod 4.8).

## Způsob podání

Perorální podání

### **4.3. Kontraindikace**

- Systémové infekce, pokud není použita specifická protiinfekční terapie.
- Systémové mykotické infekce.
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Podávání živých nebo živých oslabených vakcín je kontraindikováno u pacientů užívajících imunosupresivní dávky kortikosteroidů.

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### **Imunosupresivní účinky/zvýšená náchylnost k infekcím.**

Kortikosteroidy mohou zvyšovat náchylnost k infekcím, mohou maskovat některé projevy infekčních onemocnění a během jejich podávání může dojít k rozvoji nových infekcí. Během léčby kortikosteroidy se může projevit snížení odolnosti organismu vůči infekcím a neschopnost lokalizovat infekční procesy. Infekce v jakékoliv lokalizaci, způsobené různými patogeny (včetně virových, bakteriálních, plísňových, protozoálních nebo helmintických organismů) mohou vzniknout ve spojitosti s užíváním samotných kortikosteroidů i jejich kombinací s jinými imunosupresivními látkami ovlivňujícími buněčnou imunitu, humorální imunitu nebo funkci neutrofilů. Tyto infekce mohou být mírné, ale také závažné, a dokonce i smrtelné. Se stoupající dávkou kortikosteroidů stoupá i výskyt infekčních komplikací.

Pacienti, kteří užívají léky potlačující imunitní odpověď organismu, jsou více náchylní k infekcím než zdraví jedinci. Varicela a spalničky mohou mít například závažnější nebo dokonce i fatální průběh u neimunních dětí nebo dospělých, kteří užívají kortikosteroidy.

Podobně je třeba mimořádné opatrnosti u pacientů užívajících kortikosteroidy se známou nebo suspektní parazitární infekcí, např. *Strongyloides* (nematoda). U těchto pacientů může potlačení imunity kortikosteroidy způsobit superinfekci *Strongyloides* s rozšířením infekce a extenzivní migrací larev. To často vede k závažné enterokolitidě a potenciálně fatální gramnegativní septikémii.

Role kortikosteroidů při septickém šoku je kontroverzní. Rané studie hlásily jak pozitivní, tak škodlivé účinky. V poslední době se ukázalo, že by doplňkové užívání kortikosteroidů mohlo být prospěšné pacientům s diagnostikovaným septickým šokem, kteří trpí insuficiencí nadledvin.

Přesto se doplňkové používání kortikosteroidů v běžné praxi při septickém šoku nedoporučuje. Systematické přezkoumání nevedlo k průkazu prospěšnosti krátkodobého podávání vysokých dávek kortikosteroidů. Meta-analýzy a přezkoumání závěrů naznačují, že delší užívání (5-11 dní) nízkých dávek kortikosteroidů může snížit úmrtnost.

Podávání živých nebo živých oslabených vakcín je kontraindikováno u pacientů užívajících imunosupresivní dávky kortikosteroidů. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny mohou být pacientům užívajícím imunosupresivní dávky kortikosteroidů podány, ale odpověď na tuto vakcinaci může být snížena. Indikované imunizační postupy mohou být provedeny u pacientů užívajících neimunosupresivní dávky kortikosteroidů.

Použití kortikosteroidů u pacientů s aktivní tuberkulózou má být vyhrazeno pro případy fulminantní nebo diseminované tuberkulózy nebo při současné léčbě vhodnými antituberkulózními chemoterapeutiky. Pokud jsou kortikosteroidy indikovány u pacientů s latentní tuberkulózou nebo s tuberkulinovou reaktivitou, je nezbytné pečlivé sledování pacientů, jelikož může dojít k reaktivaci onemocnění. V průběhu dlouhodobé léčby kortikosteroidy mají tyto pacienti dostávat chemoprophylaxi.

U pacientů užívajících kortikosteroidy byl hlášen výskyt Kaposiho sarkomu. Přerušení užívání kortikosteroidů v takových případech může vést ke klinické remisi.

### **Účinky na imunitní systém**

Mohou se vyskytnout alergické reakce (např. angioedém). Vzhledem k tomu, že se u některých pacientů užívajících kortikosteroidní léčbu vyskytly vzácné případy kožních a anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, je třeba před podáním kortikosteroidů provést příslušná opatření, zvláště u pacientů se známou lékovou alergií.

### **Krev a lymfatická tkáň**

Opatrnosti je třeba při současném podávání kortikosteroidů s kyselinou acetylsalicylovou a nesteroidními antirevmatiky.

### **Účinek na endokrinní systém**

Farmakologické dávky dlouhodobě podávaných kortikosteroidů mohou vést k supresi hypotalamo-hypofyzární-adrenální (HPA) osy (sekundární adrenokortikální insuficience). Stupeň a trvání vzniklé adrenokortikální insuficience se mezi pacienty liší. Závisí na dávce, frekvenci, času podání a celkovém trvání glukokortikoidové léčby. Tento nežádoucí účinek lze minimalizovat použitím léčby každý druhý den.

V případě, že je glukokortikoidová léčba vysazena náhle, může dojít k rozvoji akutní adrenální insuficience s fatálním následkem.

Vznik polékové insuficience kůry nadledvin lze minimalizovat postupným snižováním dávek. Tento typ relativní insuficience může po přerušení terapie přetrvávat po dobu několika měsíců. Z toho důvodu má být opět zavedena hormonální terapie, pokud je pacient vystaven jakékoliv zátěži během tohoto období. Při poklesu sekrece mineralokortikoidů má být podána současná léčba doplňků solí a/nebo mineralokortikoidů.

Pacientům léčeným kortikosteroidy, kteří jsou vystaveni neobvyklému stresu, se doporučuje zvýšené dávkování kortikosteroidů s rychlým nástupem účinku před, během i po stresové situaci.

V případě náhlého vysazení glukokortikoidů se může vyskytnout „syndrom z vysazení“ steroidů, který zdánlivě nesouvisí s adrenokortikální nedostatečností. Tento syndrom zahrnuje symptomy jako: anorexie, nauzea, zvracení, letargie, bolest hlavy, horečka, bolest kloubů, deskvamace, myalgie, úbytek tělesné hmotnosti a/nebo hypotenze. Tyto projevy jsou spíše považovány za následek náhlé změny v koncentraci glukokortikoidů než za důsledek jejich nízkých hladin.

Jelikož glukokortikoidy mohou vyvolat nebo zhoršit Cushingův syndrom, nemají být podávány pacientům, kteří trpí Cushingovou chorobou.

Kortikosteroidy vykazují silnější účinky u pacientů s hypotyreózou.

U pacientů s hypertyreózou a s hypokalemií vyvolanou methylprednisolonem se může vyskytnout tyreotoxická periodická paralýza (TPP).

Podezření na TPP je nutno zvážit u pacientů léčených methylprednisolonem, kteří vykazují známky nebo příznaky svalové slabosti, zejména pak u pacientů s hypertyreózou.

Pokud existuje podezření na TPP, je nutno ihned sledovat hladiny draslíku v krvi a adekvátně je upravit, aby se zajistilo obnovení normálních hladin draslíku v krvi.

### **Metabolismus a výživa**

Kortikosteroidy, včetně methylprednisolonu, mohou zvyšovat hladinu glukosy v krvi, zhoršit již existující diabetes a predisponovat pacienty dlouhodobě léčené kortikosteroidy ke vzniku diabetes mellitus.

### **Účinky na gastrointestinální trakt**

Neexistuje jednoznačný všeobecně přijímaný názor na to, zda jsou kortikosteroidy samy o sobě zodpovědné za vznik peptických vředů během terapie. Nicméně je zřejmé, že podávání glukokortikoidů může maskovat symptomy peptického vředu, takže jeho perforace a krvácení mohou proběhnout bez výraznější bolestivosti. Glukokortikoidová terapie může maskovat také peritonitidu nebo další znaky nebo symptomy související s poruchami gastrointestinálního traktu, jako je perforace, obstrukce nebo zánět slinivky břišní.

V kombinaci s NSAID je riziko vývoje gastrointestinálních vředů zvýšené.

Kortikosteroidy je nutné podávat opatrně pacientům s nespecifickou ulcerózní kolitidou, divertikulitidou, čerstvou střevní anastomózou či aktivním nebo latentním peptickým vředem, pokud existuje riziko perforace, abscesu nebo jiné pyogenní infekce.

Vysoké dávky kortikosteroidů mohou vyvolat akutní zánět slinivky břišní.

### **Účinky na játra a žlučové cesty**

Zvláštní opatrnosti je třeba při zvažování podávání systémových kortikosteroidů u pacientů se selháním jater nebo cirhózou. U pacientů s cirhózou je účinek kortikosteroidů zvýšený. Je nezbytné časté sledování pacienta.

Vzácně byly hlášeny poruchy jater a žlučových cest, které byly ve většině případů reverzibilní po přerušení léčby. Proto je nutné pacienta vhodným způsobem sledovat.

### **Psychiatrické poruchy**

Během léčby kortikosteroidy se mohou objevit psychické poruchy jako například euforie, nespavost, změny nálad, změny osobnosti, těžká deprese či zřejmé psychotické symptomy. Kortikosteroidy mohou rovněž prohloubit již existující emoční labilitu a zesílit psychotické sklony.

Při užívání systémových steroidů se mohou objevit potencionálně závažné psychiatrické nežádoucí účinky (viz bod 4.8. Psychiatrické poruchy). Symptomy se obvykle objeví během několika dnů či týdnů od začátku léčby. Většina účinků vymizí se snížením dávky nebo s vysazením léku, nicméně v některých případech je zapotřebí specifická léčba. Psychiatrické nežádoucí účinky byly hlášeny po vysazení kortikosteroidů, četnost není známa. V případě výskytu psychiatrických symptomů mají pacienti/ošetřovatelé vyhledat lékařskou pomoc, a to především při podezření na depresivní stavy nálad nebo sebevražedné myšlenky. Pacienti a/nebo jejich ošetřovatelé by měli vědět o možných psychiatrických účincích, které se mohou dostavit při snižování dávkování kortikosteroidů nebo ihned po jejich vysazení.

Zvláštní opatrnosti je třeba při zvažování podávání systémových kortikosteroidů u pacientů, kteří sami trpí nebo v minulosti trpěli závažnými afektivními poruchami nebo se tyto poruchy vyskytují u jejich nejbližších pokrevních příbuzných. Mezi tyto poruchy patří deprese nebo bipolární afektivní porucha a psychóza vyvolaná steroidy.

U pacientů aktuálně nebo v minulosti trpících vážnou afektivní poruchou (zejména psychózou vyvolanou steroidy) je nezbytné časté sledování.

### **Účinky na nervový systém**

Kortikosteroidy mají být užívány s opatrností u pacientů se záchvatovitými onemocněními.

Opatrnost je třeba u pacientů s myasthenií gravis (viz také bod o myopatii v části Účinky na kosti a svaly).

Ačkoliv se v rámci kontrolovaných klinických studií ukázalo, že kortikosteroidy jsou účinné v urychlení léčby akutní exacerbace roztroušené sklerózy, tyto studie neukazují, že kortikosteroidy ovlivňují celkový výsledek nebo přirozenou anamnézu onemocnění. Studie ukazují, že k dosažení prokazatelného účinku jsou potřeba relativně vysoké dávky kortikosteroidů.

U pacientů užívajících kortikosteroidy, typicky při dlouhodobém podávání vysokých dávek, byly hlášeny případy epidurální lipomatózy.

### **Účinky na oči**

Časté monitorování pacienta je třeba při zvažování používání systémových kortikoidů u pacientů s glaukomem (nebo s glaukomem v rodinné anamnéze) a očním herpes simplex z důvodu obavy z možné perforace rohovky.

Dlouhodobé užívání kortikosteroidů může způsobit vznik zadních subkapsulárních katarakt, nukleárních katarakt (především u dětí), exoftalmu nebo zvýšení nitroočního tlaku, které může vyústit v glaukom s možným poškozením zrakových nervů.

U pacientů užívajících glukokortikoidy je zvýšené riziko výskytu sekundárních plísňových a virových infekcí oka.

Léčba kortikosteroidy je spojována s centrální serózní chorioretinopatií, která může vést k odchlípení sítnice.

### **Porucha zraku**

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

### **Účinky na srdce a cévní systém**

Nežádoucí účinky glukokortikoidů na kardiovaskulární systém, jako je dyslipidemie a hypertenze, mohou léčené pacienty s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory učinit ještě náchylnějšími pro další kardiovaskulární onemocnění, pokud jsou tyto glukokortikoidy podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě. Proto se u těchto pacientů doporučuje používat kortikosteroidy uvažně a doporučuje se věnovat pozornost rizikovým faktorům a v případě potřeby monitorování srdeční činnosti. Nízké dávky a podávání obden mohou snížit výskyt komplikací u léčby kortikosteroidy.

Systémové kortikosteroidy mají být v případech městnavého srdečního selhání užívány s opatrností a pouze pokud je to nezbytně nutné. U pacientů s městnavým srdečním selháním nebo po nedávno prodělaném infarktu myokardu je nutné časté monitorování (byl hlášen výskyt ruptury myokardu).

Opatrnost je třeba u pacientů užívajících kardiologické léky, jako je digoxin, z důvodu možnosti vzniku steroidy indukované elektrolytické poruchy / ztráty draslíku (viz bod 4.8).

Při podávání kortikosteroidů byl hlášen výskyt trombózy, včetně venózní tromboembolie. Proto se kortikosteroidy musí používat s opatrností u pacientů, kteří trpí tromboembolickými poruchami nebo k nim mohou mít predispozici.

Kortikosteroidy mají být používány s opatrností u pacientů s hypertenzí.

### **Účinky na kosti a svaly**

Po podání vysokých dávek kortikosteroidů byly hlášeny případy akutní myopatie (viz bod 4.8. Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně). Nejčastěji se tyto případy vyskytovaly u pacientů s poruchami nervosvalového přenosu (např. myasthenia gravis) nebo u pacientů souběžně užívajících anticholinergika, jako například přípravky blokující nervosvalový přenos (např. pankuronium). Tato forma akutní myopatie má generalizovanou formu, může postihovat oční a dýchací svalstvo a může vyústit v kvadruplegii. Může dojít ke zvýšení hladiny kreatinkinázy. Po vysazení kortikosteroidů může klinické zlepšení a zotavení vyžadovat týdny až roky.

Častým, avšak vzácně rozpoznaným nežádoucím účinkem, který doprovází dlouhodobé podávání vysokých dávek glukokortikoidů, je osteoporóza.

## **Poruchy ledvin a močových cest**

### *Sklerodermická renální krize*

U pacientů se systémovou sklerózou je nutná obezřetnost z důvodu zvýšené incidence (případně fatální) sklerodermické renální krize s hypertenzí a sníženým výdejem moči pozorované při denní dávce 15 mg prednisolonu a více. Má se provádět pravidelná kontrola krevního tlaku a renálních funkcí (s-kreatinin). Pokud je podezření na renální krizi, má být pečlivě sledován krevní tlak.

Kortikosteroidy mají být používány s opatrností u pacientů s renálním selháním, ale úprava dávkování není nutná. Methylprednisolon je hemodialyzovatelný (pro další informace viz bod 5.2).

## **Vyšetření**

Střední a vysoké dávky hydrokortizonu nebo kortizonu mohou vyvolat vzestup krevního tlaku, retence sodíku a tekutin a zvýšené vylučování draslíku. Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné a vyskytují se pouze při použití vysokých dávek syntetických derivátů. Může být zapotřebí snížený přísun solí v potravě a náhrada draslíku. Všechny kortikosteroidy vedou ke zvýšenému vylučování vápníku.

## **Poranění, otravy a procedurální komplikace**

Systémové kortikosteroidy nejsou indikovány, a tudíž by neměly být používány, pro léčbu traumatických poranění mozku, multicentrická studie odhalila zvýšenou mortalitu po 2 týdnech a po 6 měsících od zranění u pacientů, kterým byl podáván methylprednisolon ve srovnání s placebem. Příčinná souvislost s methylprednisolonovou léčbou nebyla stanovena.

## **Další varování**

Výskyt komplikací léčby glukokortikoidy závisí na výši dávky a na době trvání léčby. V každém individuálním případě je proto nutné zvážit poměr rizika a možného přínosu terapie, a to jak z hlediska výše dávky a délky trvání terapie, tak z hlediska rozhodnutí o každodenním nebo intermitentním podávání.

K léčbě mají být použity nejnižší možné dávky kortikosteroidů, a pokud je možné dávku snížit, snížení má být postupné.

Kombinovaná léčba methylprednisolonem a flourochinolony zvyšuje riziko ruptury šlachy, zejména u starších pacientů.

Feochromocytomová krize, která může být fatální, byla hlášena po podání systémových kortikosteroidů. Kortikosteroidy se mají podávat pacientům s podezřením nebo identifikovaným feochromocytomem pouze po zhodnocení přínosu a rizika.

## Starší pacienti

Časté nežádoucí účinky systémových kortikosteroidů mohou vést k vážnějším následkům ve stáří zvláště osteoporóza, zvýšené riziko retence tekutin, což může způsobit hypertenzi, hypokalémii, diabetes, náchylnost k infekcím a ztenčení kůže. Pro zamezení život ohrožujících reakcí je nutné podrobné klinické sledování.

### Pediatrická populace

U kojenců i starších dětí podstupujících dlouhodobou kortikosteroidovou léčbu je třeba pečlivě sledovat růst a vývoj. U dětí, které jsou dlouhodobě léčeny glukokortikoidy a každý den dostávají několik dílčích dávek, může dojít k zastavení růstu. Použití tohoto dávkovacího schématu proto má být omezeno pouze na nejzávažnější indikace. Těmto nežádoucím účinkům lze obvykle předejít nebo je minimalizovat podáním glukokortikoidů každý druhý den.

Kojenci a děti dlouhodobě léčené kortikosteroidy jsou více ohroženy výskytem zvýšeného nitrolebního tlaku.

Vysoké dávky kortikosteroidů mohou u dětí vyvolat zánět slinivky břišní.

Po podání methylprednisolonu předčasně narozeným dětem se může rozvinout hypertrofická kardiomyopatie, proto má být provedeno odpovídající diagnostické vyšetření a monitorování srdeční funkce a struktury.

### Pomocné látky

Metypred obsahuje laktózu (jako monohydrát). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Methylprednisolon je substrátem cytochromu P450 (CYP), který je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4. CYP3A4 je dominantní enzym nejhojněji zastoupené podskupiny CYP přítomných v lidských játrech. CYP3A4 katalyzuje 6 $\beta$ -hydroxylaci steroidů a je základní 1. fází metabolismu endogenních i syntetických kortikosteroidů. Mnohé jiné sloučeniny jsou také substráty CYP3A4. a u některých z nich bylo prokázáno (stejně jako u jiných účinných látek), že mění metabolismus glukokortikoidů indukcí nebo inhibicí enzymu CYP3A4.

**Inhibitory CYP3A4:** Účinné látky, které inhibují aktivitu CYP3A4, obvykle snižují hepatickou clearance a zvyšují plazmatickou koncentraci účinných látek, které jsou substráty CYP3A4, například methylprednisolon. Možná bude potřeba v přítomnosti inhibitorů CYP3A4 upravit dávku methylprednisolonu, aby se předešlo toxicitě způsobené steroidy.

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

Účinné látky patřící k této skupině jsou např. erythromycin, klarithromycin, troleandomycin, ketokonazol, itraconazol, isoniazid, diltiazem, mibefradil, aprepitant, fosaprepitant, inhibitory HIV proteázy (např. indinavir a ritonavir), cyklosporin a ethinylestradiol/noretisteron. Grapefruitová šťáva je také inhibitor CYP3A4.

**Induktory CYP3A4:** Účinné látky, které indukují aktivitu CYP3A4, obvykle zvyšují hepatickou clearance, což má za následek snížení plazmatické koncentrace účinných látek, které jsou substráty pro CYP3A4. Současné podávání může vyžadovat zvýšení dávky methylprednisolonu, aby se dosáhlo požadovaného výsledku.

Účinné látky patřící k této skupině jsou např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, primidon a fenytoin.



**Substráty CYP3A4:** pokud pacient používá některý další substrát CYP3A4 může být hepatická clearance methylprednisolonu buď inhibována, nebo indukována, což vyžaduje odpovídající úpravu dávkování. Je možné, že při současném užívání je více pravděpodobný výskyt nežádoucích účinků spojených s užitím každého z účinných látek samostatně.

Současné užití methylprednisolonu a takrolimu může způsobit pokles koncentrace takrolimu.

Současné užití methylprednisolonu s cyklosporinem vzájemně inhibuje jejich metabolismus. To může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace jednoho nebo obou léčiv. Proto nežádoucí účinky vyskytující se při monoterapii mohou být při současném léčbě zesíleny. Při současném použití methylprednisolonu a cyklosporinu byly hlášeny křeče.

Kortikosteroidy mohou urychlit metabolismus inhibitorů HIV proteázy, a tak snížit jejich plazmatické koncentrace.

Methylprednisolon může mít vliv na rychlost acetylace a clearance isoniazidu.

**Účinky nezávislé na CYP3A4:** další interakce a účinky, které se vyskytují u methylprednisolonu jsou popsány níže v tabulce 1.

**Tabulka 1 - Další důležité interakce/účinky spojené se současným užíváním methylprednisolonu a dalších účinných látek**

Léková skupina nebo typ – účinná látka nebo jiné látky	Interakce/účinek
Antibakteriální látky - fluorochinolony	Kombinovaná léčba flourochinolony a glukokortikoidy zvyšuje riziko ruptury šlachy, zejména u starších pacientů.
Antikoagulancia (perorální)	Vliv methylprednisolonu na perorální antikoagulancia je variabilní. Bylo hlášeno jak zvýšení, tak snížení antikoagulačních účinků při současném podání antikoagulancií s kortikosteroidy. K udržení požadovaného antikoagulačního účinku proto musí být sledovány koagulační parametry.
Anticholinergika - neuromuskulární blokátory	Kortikosteroidy mohou ovlivňovat účinek anticholinergik. 1) Při současném podání vysokých dávek kortikosteroidů a anticholinergik, jako například léků blokujících nervosvalový přenos, byla hlášena akutní myopatie (více informací viz bod 4.4 Účinky na kosti a svaly). 2) U pacientů užívajících kortikosteroidy byl hlášen antagonismus nervosvalového přenosu pankuronia a vekuronia. Tyto vzájemné účinky mohou být očekávány u všech kompetitivních neuromuskulárních blokátorů použitých současně.
Anticholinesterázy	Steroidy mohou snižovat účinnost inhibitorů cholinesterázy u <i>myasthenia gravis</i> .
Antidiabetika	Protože kortikosteroidy mohou zvýšit koncentrace glukózy v krvi, může být nutné upravit dávkování antidiabetik.
Inhibitory aromatázy - aminoglutethimid	Adrenální suprese vyvolaná aminoglutethimidem může zhoršit endokrinní změny vyvolané dlouhodobou léčbou glukokortikoidy.

Léková skupina nebo typ – účinná látka nebo jiné látky	Interakce/účinek
Imunosupresiva	Methylprednisolon má aditivní imunosupresivní účinek při podání s jinými imunosupresivy. To může zvýšit jak terapeutické, tak nežádoucí účinky.
NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky) - kyselina acetylsalicylová ve vysokých dávkách	1) Současné používání kortikosteroidů s NSAID může zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení a vředů. 2) Methylprednisolon může zvyšovat clearance kyseliny acetylsalicylové podávané ve vysokých dávkách. Zvýšení sérových hladin salicylátu v důsledku vysazení methylprednisolonu může vést ke zvýšenému riziku salicylátové toxicity.
Látky zvyšující vylučování draslíku	Jsou-li kortikosteroidy podávány souběžně s látkami zvyšujícími vylučování draslíku (například diuretika, amfotericinem B, laxativa), je třeba pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich nevyvine hypokalemie. Zvýšené riziko hypokalemie existuje také u souběžného užívání kortikosteroidů s xanteny nebo beta-2-agonisty.

#### Další

Dlouhodobá léčba glukokortikoidy může oslabit účinek somatotropinu.

*Hypericum perforatum* (třezalka tečkovaná) zvyšuje clearance methylprednisolonu a snižuje jeho poločas, tak snižuje jeho glukokortikoidní účinek.

Kortikosteroidy antagonizují hypotenzivní účinek všech antihypertenziv.

Při podávání kortikosteroidů se srdečními glykosidy existuje zvýšené riziko hypokalémie.

Účinky kortikosteroidů mohou být po mifepristonu sníženy po dobu 3-4 dnů.

#### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

Před podáním tohoto léčivého přípravku těhotným nebo kojícím ženám nebo ženám ve fertilním věku musí být zváženy možné přínosy léčby kortikosteroidy oproti možným nežádoucím účinkům na matku a embryo nebo plod.

##### Těhotenství

Methylprednisolon má být použit během těhotenství pouze v nezbytných případech, protože studie u člověka nemohou stanovit bezpečnost přípravku během těhotenství.

Některé kortikosteroidy rychle pronikají placentou. V jedné retrospektivní studii byl zjištěn častější výskyt nižší porodní váhy u dětí narozených ženám užívajícím kortikosteroidy. Přestože je neonatální adrenální insuficience u novorozenců vystavených kortikosteroidům v děloze vzácná, novorozenci vystavení vysokým dávkám kortikosteroidů mají být pečlivě sledováni a vyšetřeni s ohledem na riziko adrenální insuficience.

Vliv kortikosteroidů na průběh porodu není znám.

U dětí narozených ženám léčeným dlouhodobě kortikosteroidy během těhotenství byl pozorován šedý zákal.

#### Kojení

Kortikosteroidy se v malých množstvích vylučují do mateřského mléka.

Kortikosteroidy, které se dostávají do mateřského mléka, mohou hypoteticky u kojených dětí zpomalit růst a zasahovat do tvorby endogenních glukokortikoidů, takový případ ale nebyl dosud nikdy popsán. Vzhledem k tomu, že s kortikosteroidy nebyly provedeny adekvátní reprodukční studie u člověka, kortikoidy mají být podány kojícím matkám pouze v případě, že přínosy terapie převáží nad potenciálními riziky pro kojení.

#### Fertilita

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že kortikosteroidy narušují fertilitu. Léčba kortikosteroidy může zhoršit kvalitu spermatu a způsobit amenoreu.

### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Účinky kortikosteroidů na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly systematicky hodnoceny. Při léčbě kortikosteroidy se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, například závratě, poruchy vidění a únava. Pokud pacienti takové příznaky pocítí, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

### **4.8. Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v tabulce 2 podle tříd orgánových systémů a četností: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a četností**

<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Časté	Infekce (viz bod 4.4)
	Není známo	Oportunní infekce (viz bod 4.4)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Není známo	Syndrom nádorového rozpadu, Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Leukocytóza
Poruchy imunitního systému	Není známo	Reakce přecitlivělosti na lék (včetně anafylaktoidních a anafylaktických reakcí s nebo bez oběhového kolapsu, srdeční zástavy, bronchospazmu)
Endokrinní poruchy	Časté	Inhibice vlastní sekrece ACTH a kortizolu (při dlouhodobé léčbě), Cushingoidní onemocnění,
	Není známo	Hypopituitarismus, příznaky z vysazení steroidů
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Retence sodíku, retence tekutin
	Není známo	Porušená glukózová tolerance, hypokalemiická alkalóza, dyslipidemie, metabolická

		acidóza, zvýšená potřeba inzulínu (nebo perorálních hypoglykemik u diabetiků), negativní dusíková bilance (kvůli katabolismu proteinů), zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená chuť k jídlu (může vést k přírůstku tělesné hmotnosti), lipomatóza, epidurální lipomatóza
Psychiatrické poruchy *	Časté	Depresivní nálada, euforická nálada.
	Není známo	Změny nálady, psychická závislost, sebevražedné myšlenky, psychotické poruchy (včetně mánie, bludů, halucinací a schizofrenie nebo jejich exacerbace), zmatenost, duševní poruchy, úzkost, změna osobnosti, abnormální chování, nespavost, podrážděnost
Poruchy nervového systému	Není známo	Zvýšený nitrolební tlak (s edémem papily [benigní intrakraniální hypertenze]), křeče, ztráta paměti, kognitivní poruchy, závratě, bolest hlavy
Poruchy oka	Časté	Katarakta
	Není známo	Chorioretinopatie, exoftalmus, glaukom, rozmazané vidění (viz také bod 4.4), ztenčení rohovky, ztenčení skléry
Poruchy ucha a labyrintu	Není známo	Vertigo
Srdeční poruchy	Není známo	Městnavé srdeční selhání (u disponovaných pacientů), srdeční arytmie, ruptura myokardu po infarktu myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
	Není známo	Trombotické příhody, hypotenze, arteriální embolie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Škytavka, plicní embolie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Peptický vřed (s možností perforace a krvácení)
	Není známo	Krvácení do žaludku, perforace střev, pankreatitida, peritonitida (viz bod 4.4), ulcerózní ezofagitida, ezofagitida, bolest břicha, otok břicha, průjem, dyspepsie, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů (Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení

		aspartátaminotransferázy (AST) a krevní alkalické fosfatázy)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Periferní edém, pohmožděniny, atrofie kůže, akné
	Není známo	Angioedém, petechie, telangiektázie, strie, hypopigmentace nebo hyperpigmentace, hirsutismus, kožní vyrážka, zarudnutí kůže, svědění, kopřivka, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Retardace růstu (u dětí), osteoporóza, svalová slabost
	Není známo	Osteonekróza, patologické zlomeniny, svalová atrofie, akutní myopatie, neuropatická artropatie, artralgie, myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Nepravidelná menstruace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Zhoršené hojení ran
Vyšetření	Časté	Snížení hladiny draslíku v krvi
	Není známo	Zvýšení nitroočního tlaku, porušená tolerance sacharidů, zvýšení hladiny vápníku v moči, potlačení reakcí u kožních testů
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Není známo	Ruptura šlachy (zejména Achillovy), kompresivní fraktura páteře, (vertebrální kompresivní fraktura)

\* Nejčastějšími nežádoucími účinky u dětí byly změny nálady, abnormální chování, insomnie a podrážděnost.

V souvislosti s vysazením léčby byly hlášeny ojedinělé případy takzvané "post-steroidní panikulitidy". V souladu s hlášenými případy se asi dva týdny po ukončení léčby objevují červené, pevné, palčivé podkožní uzlíky, které spontánně vymizí. Během léčby kortikosteroidy může také dojít ke zvýšenému sklonu ke koagulaci a k hyperlipidemii, stejně jako ke zvýšení rizika aterosklerózy a vaskulitidy. Léčba kortikosteroidy může zhoršit kvalitu spermií a může způsobit amenoreu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

#### **4.9. Předávkování**

Neexistuje klinický syndrom akutního předávkování kortikosteroidy. Hlášení akutní toxicity a/nebo smrti po předávkování kortikosteroidy jsou vzácná. V případě předávkování není k dispozici žádné specifické antidotum. Má být použita konvenční léčba na podporu životních funkcí a symptomatická léčba. Methylprednisolon je dialyzovatelný.

Ve spojení s chronickým předávkováním je potřeba mít na paměti možnost nedostatečnosti nadledvin (viz body 4.4 a 4.5).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci, Glukokortikoidy  
ATC kód: H02AB04

Methylprednisolon účinkuje jako jiné glukokortikoidy vazbou na steroidní cytoplazmatické receptory. Tyto vzniklé komplexy poté vstupují do buněčného jádra, vážou se na DNA a regulují transkripci mnoha genů s následnou proteosyntézou. Glukokortikoidy inhibují syntézu některých proteinů. Snižují, například, produkci cytokinů důležitých v imunitním a zánětlivém procesu a enzymů důležitých pro destruktivní procesy v kloubech. Zvýšení syntézy některých proteinů, například lipokortinu, má velký význam pro neuroendokrinní účinky glukokortikoidů. Výsledkem tohoto komplexního mechanismu je oslabení imunitní a zánětlivé odpovědi organismu. Díky svému protizánětlivému a imunosupresivnímu účinku mají glukokortikoidy příznivý účinek při různých onemocněních/stavech jako jsou autoimunitní choroby, alergické stavy a jiné stavy vyžadující imunosupresi (viz bod 4.1).

Glukokortikoidy, včetně methylprednisolonu, oslabují nebo inhibují imunitní a zánětlivé odpovědi organismu vyvolané různými příčinami, jako jsou mechanické, chemické, infekční nebo imunologické faktory a radiace. Účinek glukokortikoidů je primárně paliativní.

Methylprednisolon je silný protizánětlivý steroid. Má větší protizánětlivý účinek než prednisolon. a menší tendenci vyvolávat retenci sodíku a vody.

Síla relativního účinku intravenózního methylprednisolonu, vypočítaná na základě snížení počtu eosinofilů, je nejméně 4násobná ve srovnání s hydrokortisonem. To samé platí při srovnání perorálně podaného methylprednisolonu a hydrokortisonu.

Glukokortikoidy snižují sekreci ACTH, produkci endogenního kortizonu, a při dlouhodobé léčbě způsobují adrenokortikální atrofii a insuficienci. Po jedné 40mg dávce methylprednisolonu je kortikotropní sekrece inhibována na přibližně 36 hodin. Glukokortikoidy také ovlivňují metabolismus sacharidů, vápníku, vitamínu D, bílkovin a lipidů. Metabolické účinky, na druhou stranu, predisponují pacienty užívající methylprednisolon k hyperglykemii, osteoporóze, svalové atrofii a dyslipidemii. Vzhledem k odlišnému profilu účinků glukokortikoidy ovlivňují dokonce i krevní tlak, náladu a chování.

Methylprednisolon má pouze slabý mineralokortikoidní účinek.

### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Rozsah absorpce volného methylprednisolonu je ekvivalentní při intravenózním a intramuskulárním podání a je významně vyšší než při podání perorálním ve formě perorálního roztoku nebo tablet.

Biologická dostupnost perorálně podaného methylprednisolonu je obvykle vyšší než 80 %, ale při vysokých dávkách klesá k 60 %. Maximální koncentrace po perorálním podání je dosaženo za 1-2 hodiny.

#### Distribuce

Methylprednisolon se široce distribuuje do tkání, prochází hematoencefalickou bariérou a vylučuje se do mateřského mléka. Jeho distribuční objem je 1-1,5 l/kg. Vazba na proteiny plasmy u člověka je přibližně 77 %.

### Biotransformace

Methylprednisolon se u člověka metabolizuje v játrech na neaktivní metabolity, primárně prostřednictvím enzymu CYP3A4.

### Eliminace

Clearance methylprednisolonu je průměrně 6,5 ml/kg/min a poločas 2,5 hodiny. Střední eliminační poločas se pohybuje od 1,8 do 5,2 hod. Poločas protizánětlivého účinku je 18-36 hodin. Přibližně 5 % je vyloučeno v nezměněné formě v moči.

U pacientů s renálním selháním není nutná úprava dávek. Methylprednisolon je dialyzovatelný.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika methylprednisolonu je lineární, nezávislá na způsobu podání.

## **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání u myši, potkanů, králíků a psů nebyla v případě nitrožilního, intraperitoneálního, subkutánního, intramuskulárního nebo perorálního podání zjištěna žádná neočekávaná rizika. Toxicita zjištěná ve studiích s opakovaným podáváním je stejná jako očekávaná toxicita v případě průběžného působení exogenních adrenokortikálních steroidů.

### Karcinogenní potenciál

Dlouhodobé studie na zvířatech pro vyhodnocení karcinogenního potenciálu nebyly provedeny.

### Mutagenní potenciál

Po testování v rámci studií prováděných na buňkách bakterií a savců nebyly zjištěny žádné důkazy o genetických mutacích a mutacích chromozomů.

### Reprodukční toxicita

Bylo prokázáno, že kortikosteroidy snižují fertilitu při podání potkanům.

U řady druhů byl prokázán teratogenní účinek kortikosteroidů, pokud byly podávány v dávkách odpovídajících lidské dávce. V reprodukčních studiích na zvířatech bylo prokázáno, že glukokortikoidy, například methylprednisolon, vyvolávají malformace (rozštěp patra, rozštěp rtu a kosterní malformace) a intrauterinní růstovou retardaci.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

monohydrát laktózy  
kukuřičný škrob  
želatina  
magnesium-stearát  
mastek

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

#### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvička, HDPE šroubovací uzávěr

Velikost balení: 10, 20, 30, 50 a 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Metypred 4 mg: 56/225/10-C  
Metypred 16 mg: 56/226/10-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. 3. 2010  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. 2. 2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 9. 2024