

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Medrol, 4 mg tabletid
Medrol, 16 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 4 mg või 16 mg metüülprednisolooni.

INN. *Methylprednisolonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos. Iga tablett sisaldab vastavalt 80 mg või 159 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Medrol 4 mg piklikud valged tabletid, ühelt poolt ristikujulise poolitusjoonega, teisele poolele märgitud „Upjohn“.

Medrol 16 mg piklikud kumerad valged tabletid, ühelt poolt ristikujulise poolitusjoonega, teisele poolele märgitud „Upjohn 73“.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neerupealise koore puudulikkus (asendusdoosis). Põletikuvastast ja immuunsupresseerivat ravi vajavate haiguste (nt reumaatilised jt autoimmuunsed haigused, astma, nefrootiline sündroom, anafülaksia, allergilised reaktsioonid) sümptomaatiline ravi. Äge lümfoidne leukeemia. Organite siirdamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Metüülprednisolooni algannus võib varieeruda päevas vastavalt haiguse raskusastmele. Kergema raskusastmega olukordades piisab üldiselt väiksematest annustest, samas kui mõnede patsientide puhul võib olla vaja suuremaid algannuseid. Kliiniliste seisundite hulka, mille puhul võib olla näidustatud suuremate annuste kasutamine, kuuluvad hulgiskleroos (200 mg ööpäevas), ajuturse (200...1000 mg ööpäevas) ja organite siirdamine (kuni 7 mg/kg ööpäevas).

Kui kliiniliselt rahuldavat ravivastust teatud perioodi jooksul ei saabu, tuleb metüülprednisolooni tablettide manustamine katkestada ja alustada ravi mingi muu ravimiga. Kui pärast pikaajalist ravi tuleb ravimi kasutamine peatada, on soovitatav seda teha järk-järgult, mitte äkki.

Pärast soodsa ravivastuse täheldamist tuleb kindlaks määrata sobiv säilitusannus, vähendades ravimi algannust väikeste koguste kaupa vastavate intervallide järel, kuni jõutakse väikseima annuseni, mis

tagab piisava ravivastuse. Meeles tuleb pidada, et ravimi annustamist on vaja pidevalt jälgida. Olukordade hulka, mille tõttu võib olla vaja annust muuta, kuuluvad muutused kliinilises seisundis pärast haigusprotsessi retsidiveerumist või süvenemist, muutused patsiendi individuaalses reageerimises ravile ja patsiendi kokkupuutumine stressisituatsioonidega, mis ei ole otseselt seotud ravitava haigusega. Selles viimati mainitud olukorras tuleb patsiendi seisundist lähtudes metüülprednisolooni tablettide annust võib-olla teatud ajaks suurendada.

Tuleb rõhutada, et annustamisnõuded on erinevad ja neid tuleb kohandada individuaalselt, lähtudes ravitavast haigusest ja patsiendi ravivastusest.

Ülepäeviti toimuv ravi

Ülepäeviti toimuv ravi hõlmab kortikosteroidide annustamisrežiimi, mille puhul kahekordne tavapärase ööpäevane annus manustatakse igal ülejärmisel hommikul. Selle raviviisi eesmärk on pakkuda pikaajalist medikamentoosset ravi vajavale patsiendile kortikosteroidide kasulikke toimeid, vähendades samas teatud kõrvaltoimeid, sh hüpofüüsi-neerupeatiste pärssimist, Cushingi sündroomi, kortikoidide ärajätunähte ja laste kasvupeetust.

4.3 Vastunäidustused

Metüülprednisoloon on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- Süsteemsed seeninfektsioonid.
- Teadaolev või arvatav ülitundlikkus ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine on vastunäidustatud patsientidele, kes saavad kortikosteroidide immunosupressiivseid annuseid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Immuunsupresseerivad toimed/suurenenud tundlikkus infektsioonide suhtes

Kortikosteroidid võivad suurendada vastuvõtlikkust nakkustele, maskeerida mõningaid nakkusnähte, ka võivad tarvitamise kestel tekkida uued nakkused. Kortikosteroidide kasutamisel võib ette tulla vastupidavuse ja nakkuse lokaliseerimisvõime vähenemist. Kortikosteroidide kasutamisega eraldi või kombinatsioonis teiste rakulist immuunsust, humoraalset immuunsust või neutrofiilide funktsiooni mõjutavate immunosupressantidega võivad olla seotud mis tahes kehaosa nakkused viirusliku, bakteriaalse, seenorganismi, alglooma või sooleparasiidiga (helmindiga). Sellised nakkused võivad kulgeda kergelt, ent võivad olla ka rasked ja lõppeda vahel surmaga. Kortikosteroidide annuste suurenedes sagenevad ka nakkuslikud tüsistused.

Immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid tarvitavad isikud on nakkustele vastuvõtlikumad kui terved inimesed. Nii võib immuunsuseta lastel või kortikosteroidide kasutataval täiskasvanutel näiteks tuulerõugete ja leetrite kulg olla raskekujulisem või lõppeda isegi surmaga.

Patsientidel, kes saavad kortikosteroidide immuunsupressiivsetes annustes, on vastunäidustatud elusviirusi või nõrgendatud elusviirusi sisaldavate vaktsiinide manustamine. Surmatud või inaktiveeritud viirusi sisaldavaid vaktsiine võib manustada patsientidele, kes saavad kortikosteroidide immuunsupressiivsetes annustes. Siiski võib immuunvastus sellistele vaktsiinidele olla vähenenud. Selliselt võib immuniseerida patsiente, kes saavad kortikosteroidide mitteimmuunsupressiivsetes annustes.

Kortikosteroidide kasutamine aktiivse tuberkuloosi korral peab olema piiratud fulminantsete või dissemineerunud haigusjuhtudega, mille korral kortikosteroid on näidustatud kahjustuste tõttu adekvaatse antituberkuloosse ravirežiimi ajal.

Kui kortikosteroidide kasutamine on näidustatud latentse tuberkuloosiga või tuberkuliin-positiivsetel patsientidel, on haiguse ägenemisohtu tõttu vajalik hoolikas jälgimine. Pikaajalise ravi korral kortikosteroididega tuleb nendel patsientidel kasutada kemopreventsiooni.

Kortikosteroidravi saavatel patsientidel on teadaolevalt esinenud Kaposi sarkoomi. Ravi katkestamine kortikosteroididega võib viia kliinilise remissiooni tekkeni.

Kortikosteroidide osa on septilise šoki puhul olnud vastuoluline, kusjuures varasemates uuringutes on näidatud nii soodsaid kui ka kahjulikke toimeid. Hiljem on väljakujunenud septilise šoki ja neerupealiste puudulikkusega patsientidele soovitatud kortikosteroidide lisaravina. Siiski ei ole nende ravimite rutiinne kasutamine septilise šoki korral soovitatav, sest süstemaatiline analüüs näitas, et lühiaegne ravi kortikosteroidide suurte annustega ei vähenda raske sepsise ja septilise šoki korral suremust, mistõttu olemasolevad andmed ei toeta selle kasutamist. Sellele vaatamata järeltub metaanalüüsides ja ülevaateartiklist, et pikemad ravikuurid (5...11 päeva) väikeste kortikosteroidiannustega võivad vähendada suremust, eriti vasopressor-sõltuva septilise šoki puhul.

Immuunsüsteem

Tekkida võivad allergilised reaktsioonid (nt angioödem).

Kuna kortikosteroidravi saavatel patsientidel on harvadel juhtudel esinenud nahareaktsioone ning anafülaktilist/anafülaktoidseid reaktsioone, tuleb enne manustamist kasutusele võtta piisavad ennetavad meetmed, eriti kui patsiendil on varem esinenud allergiaid mis tahes ravimite vastu.

Endokriinsüsteemi häired

Kortikosteroidravi saavatele patsientidele, kellel esineb tavatult suur stress, on näidustatud suuremas annuses kiiretoimeliste kortikosteroidide manustamine enne stressirohket olukorda, selle ajal ja pärast seda.

Pikema perioodi vältel farmakoloogilistes annustes manustatud kortikosteroidid võivad põhjustada hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealiste (HPA) supressiooni (sekundaarne neerupealiste puudulikkus). Neerupealiste puudulikkuse ulatus ja kestus on patsientide seas erinev ning sõltub glükokortikoidide annusest, manustamise sagedusest ja ajast ning ravi kestusest. Seda toimet on võimalik vähendada kortikosteroidi manustamisega igal teisel päeval (vt lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis, manustamine ülepäeviti).

Lisaks võib glükokortikoidravi järsul katkestamisel tekkida surmaga lõppev äge neerupealiste puudulikkus.

Ravimitekkelist neerupealiste puudulikkust võib minimeerida annuse järkjärgulise vähendamisega. Seda tüüpi suhteline puudulikkus võib püsida mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu; seetõttu tuleb nimetatud perioodil mis tahes stressi ilmnemisel alustada uuesti hormoonraviga. Samuti võib pärast glükokortikoidide järsku katkestamist ilmneda steroidide ärajätusündroom, mis pealtnäha ei ole seotud adrenokortikaalse puudulikkusega. Selle sündroomi sümptomid on anoreksia, iiveldus, oksendamine, letargia, peavalu, palavik, liigesevalu, deskvamatsioon, müalgia, kaalulangus ja/või hüpotensioon. Arvatakse, et nende sümptomite põhjuseks on glükokortikoidide kontsentratsiooni järsk muutus, mitte väike kortikosteroidide sisaldus.

Et glükokortikoidid võivad põhjustada või süvendada Cushingi sündroomi, tuleb Cushingi tõvega patsientidel hoiduda glükokortikoidide kasutamisest.

Hüpotüreoidismiga patsientidel täheldatakse kortikosteroidide toime tugevnemist.

Ainevahetus-ja toitumine

Kortikosteroidid, sealhulgas metüülprednisoloon, võivad suurendada vere glükoosisisaldust, halvendada olemasolevat diabeeti ja pikaajalise kortikosteroidravi korral soodustada suhkrutõve teket.

Psühhiaatrilised häired

Kortikosteroidide kasutamisel võivad tekkida psüühikahäired, mis võivad ulatuda eufooriast, unetusest, meeleolu kõikumistest, isiksuse muutustest ja raskest depressioonist psühhootiliste

episoodideni. Samuti võivad kortikosteroidid süvendada olemasolevat emotsionaalset ebastabiilsust või kalduvust psühhootilisteks episoodideks.

Süsteemsed steroidid võivad põhjustada potentsiaalselt raskekujulisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8 Psühhiaatrilised häired). Sümptomid tekivad tavaliselt mõne päeva või nädala jooksul pärast ravi alustamist. Enamik reaktsioonidest taandub pärast annuse vähendamist või ravi katkestamist, kuigi vajalikuks võib osutuda ka spetsiifiline ravi. Kortikosteroidravi katkestamisel on esinenud psühholoogilisi kõrvaltoimeid, mille tekkesagedus ei ole teada. Patsiente/hooldajaid tuleb julgustada pöörduma abi saamiseks arstide poole, kui patsiendil on tekkinud psühhiaatrilistele häiretele viitavad sümptomid, iseäranis meeleolu languse või enesetapumõtete kahtluse olemasolul. Patsiendid/hooldajad peavad olema valvel võimalike psühhiaatriliste kõrvalekallete suhtes, mis võivad tekkida süsteemsete steroidide annuse muutmise/ravi katkestamise ajal või selle järel.

Närvisüsteemi häired

Kortikosteroidide manustamisel krambihäiretega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Kortikosteroidide manustamisel *myasthenia gravis*'ega (haiguslik lihasnõrkus) patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt müopaatiat puudutav väide lõigus „Lihaskoe kahjustused“).

Kuigi kontrollitud kliinilised uuringud on näidanud, et kortikosteroidid on tõhusad hulgiskleroosi ägenemise leevendamisel, ei tõesta need, et kortikosteroidid mõjutavad haiguse lõpptulemust või loomulikku kulgu. Samuti näitavad uuringud, et olulise toime avaldamiseks on vaja kasutada kortikosteroidide suhteliselt suuri annuseid (vt lõik 4.2).

Teatatud on epiduraalsest lipomatoosist patsientidel, kes tavaliselt võtavad pika aja jooksul suurtes annustes kortikosteroide.

Silma kahjustused

Kortikosteroidide kasutamisel silma herpesnakkusega patsientidel tuleb sarvkesta perforatsiooni riski tõttu olla ettevaatlik.

Kortikosteroidide pikaajaline kasutamine võib põhjustada tagumist subkapsulaarset katarakti ja nukleaarkatarakti (iseäranis lastel), eksoftalmi või silmasisese rõhu tõusu, mis võib anda tulemuseks glaukoomi ja nägemisnärvide võimaliku kahjustuse. Samuti võib glükokortikoide saavatel patsientidel olla soodumus silma sekundaarsete seen- ja viirusnakkuste tekkeks.

Kortikosteroidravi on seostatud tsentraalse seroosse korioretinopaatiaga, mis võib põhjustada reetina irdumist.

Südame häired

Glükokortikoidide kõrvaltoimed kardiovaskulaarsüsteemile, nagu düslipideemia ja hüpertensioon, võivad muuta ravi saavad olemasolevate kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsiendid vastuvõtlikuks teistele kardiovaskulaarsetele toimetele, kui kasutatakse pikka aega suuri annuseid. Järelkult tuleb kortikosteroide kasutada sellistel patsientidel läbimõeldult ja tähelepanu tuleb pöörata riski modifitseerimisele ning vajaduse korral täiendavale kardiaalsele jälgimisele. Väikeste annustega ja ülepäeviti antav ravi võib vähendada kortikosteroidraviga seotud tüsistuste esinemissagedust.

Südame paispuudulikkuse korral tuleb süsteemseid kortikosteroide kasutada ettevaatlikult ja ainult vältimatu vajaduse korral.

Vaskulaarsed häired

Kortikosteroidide kasutamisel on esinenud tromboosi, sealhulgas venoosset trombembooliat. Selle tulemusena tuleb kortikosteroide kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on või kellel võib olla eelsoodumus trombembooliliste haiguste tekkeks.

Kortikosteroidide kasutamisel hüpertensiooniga patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Seedetrakti häired

Puudub ühtne arusaam sellest, kas kortikosteroidid on otseselt seotud ravi ajal tekkivate peptiliste haavanditega; sellele vaatamata võib glükokortikoidravi maskeerida peptilise haavandi sümptomeid nii, et tekkiv perforatsioon või verejooks kulgeb suure valuta. Kombineeritud ravil mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega suureneb seedetrakti haavandite tekke risk.

Kortikosteroidide tuleb kasutada ettevaatlikult mittespetsiifilise haavandilise koliidi korral, kui esineb oht perforatsioonile, abstsessi või muu mädase nakkuse, divertikuliidi, värskete sooleanastomooside ja aktiivse või latentse peptilise haavandi tekkeks.

Maksa ja sapiteede häired

Kortikosteroidide suured annused võivad tekitada akuutset pankreatiiti.

Lihaskoe ja sidemete kahjustused

Suurte kortikosteroidiannuste kasutamisel on esinenud ägedat müopaatiat, sagedamini neuromuskulaarse ülekandehäirega (nt *myasthenia gravis*) patsientidel või kaasuva ravina antikolinergikumidega, nagu neuromuskulaarsed blokaatorid (nt pankuroonium). Selline äge müopaatia on generaliseerunud, võib haarata silma- ja hingamislihaseid ning võib põhjustada tetrapareesi. Esineda võib kreatiinkinaasi tõusu. Kortikosteroidravi lõpetamise järgne kliiniline taastumine võib võtta nädalaid kuni aastaid.

Osteoporoos on pikaajalise ja suurte annustega glükokortikoidravi sagedane, aga harva ära tuntud kõrvaltoime.

Neerude ja kuseteede häired

Kortikosteroidide kasutamisel neerupuudulikkusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Uuringud

Hüdrokortisooni või kortisooni keskmised ja suured annused võivad põhjustada vererõhu tõusu, soola- ja veepeetuse suurenemist ning kaaliumi erituse suurenemist. Need toimed on vähem tõenäolised sünteetiliste derivaatide kasutamisel, välja arvatud suurte annuste korral. Vajalikuks võib osutada soolasisalduse vähendamise toidus ja kaaliumilisandite kasutamise. Kõik kortikosteroidid võivad suurendada kaltsiumi eritumist.

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Süsteemsed kortikosteroidid ei ole näidustatud traumaatilise ajukahjustuse raviks ja seepärast ei tohi neid kasutada. Mitmekeskuseline uuring näitas suurenenud suremust teisel nädalal ja kuuendal kuul pärast vigastusi nendel patsientidel, kes said metüülprednisoloonnaatriumsuksinaadi võrreldes nendega, kes said platseebot. Põhjuslikku seost metüülprednisoloonnaatriumsuksinaatraviga ei ole kindlaks tehtud.

Muud toimed

Et glükokortikoidravi tüsistused sõltuvad annuse suurusest ja ravi kestusest, tuleb riski/kasulikkuse suhet hinnata igal individuaalsel juhul, määraes eraldi raviannuse ja -kestuse ning valides igapäevase või vahelduva ravi kasuks.

Ravitava seisundi kontrolli all hoidmiseks kasutatakse väikseimat võimalikku kortikosteroidiannust ja kui annuse vähendamine on võimalik, siis tehakse seda järk-järgult.

Atsetüülsalitsüülhapet ja mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid tuleb koos kortikosteroididega kasutada ettevaatusega.

Süsteemsete kortikosteroidide kasutamisel on teatatud feokromotsütoomi kriisist, mis võib lõppeda surmaga. Kortikosteroidide võib kasutada ainult pärast vastava riski/kasu hindamist patsientidel, kellel kahtlustatakse või on kindlaks tehtud feokromotsütoom.

Kasutamine lastel

Pikaajalist kortikosteroidravi saavatel väikelastel ja lastel tuleb hoolikalt jälgida kasvu ning arengut.

Pikaajalist igapäevase manustamisrežiimi ja jaotatud annustega glükokortikoidravi saavatel lastel võib kasv olla pärsitud, mistõttu sellist ravirežiimi võib kasutada ainult erakorraliste näidustuse korral. Seda kõrvaltoimet aitab tavaliselt vältida või minimeerida glükokortikoidi manustamine ülepäeviti (vt lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis, manustamine ülepäeviti).

Pikaajalisel kortikosteroidravigil olevad imikud ja lapsed on suurenenud intrakraniaalse rõhu riskirühmas.

Kortikosteroidide suured annused võivad põhjustada lastel pankreatiiti.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metüülprednisoloon on tsütokroom P450 ensüümi (CYP) substraat ja metaboliseerub peamiselt CYP3A4 ensüümi vahendusel. CYP3A4 on suurima CYP alamperekonna domineeriv ensüüm tervete täiskasvanute maksas. See katalüüsib steroidide 6 β -hüdroksüülimist, mis on hädavajalik nii endogeensete kui ka sünteetiliste kortikosteroidide I faasi metabolismiks. CYP3A4 substraatide hulka kuuluvad ka paljud teised ühendid (sh ravimid), millest mõnede puhul on näidatud sekkumist glükokortikoidide metabolismi CYP3A4 ensüümi indutseerimise (ülesregulatsiooni) või pärssimise (inhibitsiooni) kaudu.

CYP3A4 INHIBIITORID: CYP3A4 aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad tavaliselt maksakliirensit ja suurendavad CYP3A4 substraatravimite (nt metüülprednisolooni) plasmasisaldust. CYP3A4 inhibiitori olemasolul tuleb metüülprednisolooni annust steroidi toksilisuse vältimiseks tiitrida.

CYP3A4 INDUTSEERIJAD: CYP3A4 aktiivsust indutseerivad ravimid suurendavad tavaliselt maksakliirensit, mille tulemuseks on CYP3A4 substraatravimite plasmasisalduse vähenemine. Koosmanustamisel võib soovitud tulemuse saavutamiseks vajalikuks osutada metüülprednisolooni annuse suurendamine.

CYP3A4 SUBSTRAADID: teise CYP3A4 substraadi olemasolul võidakse metüülprednisolooni maksakliirensit mõjutada, millest sõltub ka annuse kohaldamise vajadus. On võimalik, et kummagi ravimi eraldi kasutamisel avalduvate kõrvaltoimete tõenäosus suureneb kooskasutamisel.

CYP3A4 POOLT MITTEVAHENDATUD TOIMED: muid metüülprednisolooni kasutamisel tekkida võivaid koostoimeid ja toimeid on kirjeldatud tabelis 1.

Tabelis 1 on loetletud ja kirjeldatud sagedamate ja/või kliiniliselt tähtsamate metüülprednisolooniga kooskasutatavate ravimite koostoimeid ja toimeid.

Tabel 1. Ravimite või ainete tähtsad koostoimed/toimed metüülprednisolooniga

Ravimi klass või tüüp - RAVIM või AINE	Koostoime/toime
Antibakteriaalsed ained - ISONIASIID	CYP3A4 INHIBIITOR. Lisaks esineb metüülprednisolooni potentsiaalne toime suurendada isoniasiiditsetüülimise kiirust ja kliirensit.
Antibiootikum, tuberkuloosivastane	CYP3A4 INDUTSEERIJA

Ravimi klass või tüüp - RAVIM või AINE	Koostoime/toime
- RIFAMPIIN	
Antikoagulandid (suukaudsed)	Metüülprednisolooni toime suukaudsetele antikoagulantidele on varieeruv. Nende kooskasutamisel kortikosteroididega on teatatud nii antikoagulandi toime tugevnemisest kui ka nõrgenemisest. Seetõttu tuleb soovitud hüübimisvastase toime säilitamiseks jälgida vere hüübimisnäitajaid.
Krambivastased - KARBAMASEPIIN	CYP3A4 INDUTSEERIJA (ja SUBSTRAAT)
Krambivastased - FENOBARBITAAL - FENÜTOIIN	CYP3A4 INDUTSEERIJAD
Antikolinergikumid - NEUROMUSKULAARSED BLOKAATORID	Kortikosteroidid võivad mõjutada antikolinergikumide toimet. 1) Suurtes annustes kortikosteroidide ja antikolinergikumide (nt neuromuskulaarsed blokaatorid) kooskasutamisel on teatatud ägeda müopaatia juhtudest (lisateavet vt lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel; Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused). 2) Kortikosteroidide tarvitavatel patsientidel on täheldatud antagonismi pankurooniumi ja vekurooniumi neuromuskulaarse blokeeriva toime suhtes. See koostoime võib ilmnedda kõikide konkureerivate neuromuskulaarsete blokaatorite korral.
Antikolinesteraasid	Steroidid võivad vähendada antikolinesteraaside toimet <i>myastenia gravis</i> 'e korral.
Antidiabeetikumid	Kuna kortikosteroidid võivad suurendada veresuhkru sisaldust, võib olla vajalik diabeediravimite annuste kohandamine.
Antiemeetilised ravimid - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4 INHIBIITORID (ja SUBSTRAADID)
Seenevastased - ITRAKONASOOL - KETOKONASOOL	CYP3A4 INHIBIITORID (ja SUBSTRAADID)
Viirusevastased - HIV-PROTEAASI INHIBIITORID	CYP3A4 INHIBIITORID (ja SUBSTRAADID) 1) Proteaasi inhibiitorid (nt indinaviir ja ritonaviir) võivad suurendada kortikosteroidide plasmasisaldust. 2) Kortikosteroidid võivad indutseerida HIV-proteaasi inhibiitorite metabolismi, vähendades seeläbi nende plasmasisaldust.
Aromataasi inhibiitorid - AMINOGLUTETIMIID	Aminoglutetimiidist põhjustatud adrenosupressioon võib suurendada endokriinseid muutusi, mida põhjustab pikaajaline glükokortikoidravi.
Kaltsiumikanali blokaatorid - DILTIASEEM	CYP3A4 INHIBIITOR (ja SUBSTRAAT)
Rasestumisvastased ained (suukaudsed) - ETÜNÜÜLÖSTRADIOOL/ NORETINDROON	CYP3A4 INHIBIITOR (ja SUBSTRAAT)
- GREIPFRUUDIM AHL	CYP3A4 INHIBIITOR
Immuunsupressant - TSÜKLOSPORIIN	CYP3A4 INHIBIITOR (ja SUBSTRAAT) 1) Tsüklosporiini ja metüülprednisolooni kooskasutamisel tekib vastastikune metabolismi pärssimine, mis võib suurendada ühe või mõlema ravimi plasmasisaldust. Seetõttu on võimalik, et kummagi

Ravimi klass või tüüp - RAVIM või AINE	Koostoime/toime
	ravimi eraldi kasutamisega seotud kõrvaltoimed võivad sageda kooskasutamisel. 2) Metüülprednisolooni ja tsüklosporiini kooskasutamisel on täheldatud krampide teket.
Immuunsupressant - TSÜKLOFOSFAMIID - TAKROLIIMUS	CYP3A4 SUBSTRAADID
Makroliidid - KLARITROMÜTSIIN - ERÜTROMÜTSIIN	CYP3A4 INHIBIITORID (ja SUBSTRAADID)
Makroliidid - TROLEANDOMÜTSIIN	CYP3A4 INHIBIITOR
MSPVA-d (mittesteroidsed põletikuvastased ained) - suures annuses ATSETÜÜLSALITSÜÜLHAP E	1) Kortikosteroidide ja MSPVA-de kooskasutamisel võivad sageda seedetrakti verejooksud ning haavandid. 2) Metüülprednisoloon võib suurendada suurtes annustes kasutatava atsetüülsalitsüülhappe kliirensit, mis võib põhjustada salitsülaadi seerumitasemete vähenemist. Metüülprednisoloonravi katkestamine võib põhjustada salitsülaadi seerumitasemete suurenemist ja see omakorda salitsülaaditoksilisuse suurenenud riski.
Kaaliumi sisaldust vähendavad ained	Kui kortikosteroidide manustatakse samal ajal kaaliumi sisaldust vähendavate ainete (st diureetikumidega), tuleb patsiente hüpokaleemia tekke suhtes hoolikalt jälgida. Lisaks esineb hüpokaleemia suurenenud risk juhul, kui kortikosteroidide kasutatakse samal ajal amfoteritsiin B, ksanteenide või β 2 agonistidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Loomkatsetes on kortikosteroidid näidanud kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

Mõned loomkatsed on näidanud, et kortikosteroidide manustamine tiinele emasloomale suurtes annustes võib põhjustada loote väärarenguid. Siiski ei ole siiani täheldatud, et kortikosteroidide manustamine rasedatele põhjustaks lootele kaasasündinud anomaaliaid.

Adekvaatseid reproduktsiooniuringuid inimesel kortikosteroididega läbi viidud ei ole. Et piisav ohutusteave raseduse kohta puudub, tuleb metüülprednisolooni raseduse ajal kasutada vaid selge näidustuse puhul.

Mõned kortikosteroidid läbivad kergesti platsentaarbarjääri. Ühes retrospektiivses uuringus leiti, et kortikosteroidravi saavate emade lapsed olid sündimisel sagedamini alakaalulised. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal saanud olulisi kortikosteroidide annuseid, peab hoolikalt jälgima ja hindama neerupealise puudulikkuse suhtes, kuigi vastsündinute neerupealise puudulikkus tundub olevat haruldane nendel vastsündinutel, kes puutusid kortikosteroididega kokku emakas.

Ei ole teada, et kortikosteroidid avaldaksid mõju sünnitustegevusele ja sünnitusele.

Raseduse ajal pikka aega kortikosteroidravi saanud emadele sündinud vastsündinutel on täheldatud katarakti.

Imetamine

Kortikoidid erituvad rinnapiima. Rinnapiima erituvad kortikosteroidid võivad pärssida imiku kasvu ja mõjutada tema endogeensete glükokortikoidide tootmist. Et adekvaatseid reproduktiivsuseuuringuid inimestel kortikosteroididega läbi viidud ei ole, on taoliste ravimite manustamine imetavatele emadele lubatud ainult siis, kus ravi kasulikkus kaalub üles võimalikud ohud lapsele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kortikosteroidide toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole süstemaatilisi uuringuid tehtud. Pärast ravi kortikosteroididega on võimalikud kõrvaltoimed, nagu peeringlus, peapööritus, nägemishäired ja väsimus. Nende esinemisel ei tohi patsiendid autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Tabel 2. Kõrvaltoimete tabel

MedDRA v16.0 Organsüsteemi klass	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Oportunistlik nakkus, nakkus
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline reaktsioon ja anafülaktoidne reaktsioon), nahatestide reaktsioonide pärssimine*
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Leukotsütoos
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Cushingi sündroom, hüpopituuitarism, steroidide ärajätusündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Lipomatoos, naatriumipeetus, vedelikupeetus, hüpokaleemiline alkaloos, metaboolne atsidoos, glükoosi taluvuse häired, diabeetikutel suurenenud vajadus insuliini või suukaudsete hüpoglükeemiliste ainete järele, söögiisu suurenemine (mis võib viia kehakaalu tõusule)
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Afektiiivne häire (sh meeleolu langus ja eufooriline meeleolu, afektlabiilsus, ravimsõltuvus, enesetapumõtted), psühhootiline häire (sh maania, meelepetted, hallutsinatsioonid ja skisofreenia), psühhootiline käitumine, vaimne häire, isiksuse muutused, meeleolu kõikumised, segasusseisund, käitumishäired, ärevus, unetus, ärritatavus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Epiduraalne lipomatoos, koljusisese rõhu tõus [koos papilli ödeemiga (healoomuline koljusisene hüpertensioon)], krambid, amneesia, kognitiivsed häired, peeringlus, peavalu
<i>Silma kahjustused</i>	Tsentraalne seroosne korioretinopaatia, subkapsulaarne katarakt, glaukoom, eksoftalm
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Vertiigo
<i>Südame häired</i>	Südame paispuudulikkus (vastuvõtlikel patsientidel)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Tromboos, hüpertensioon, hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Kopsuemboolia, luksumine
<i>Seedetrakti häired</i>	Peptiline haavand (koos võimaliku peptilise haavandi perforatsiooniga ja verejooksuga), sooleperforatsioon, maoverejooks, peritoniit, haavandiline söögitorupõletik, söögitorupõletik, puhitustunne kõhus, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, iiveldus

Tabel 2. Kõrvaltoimete tabel

MedDRA v16.0 Organsüsteemi klass	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Angioödeem, hirsutism, petehhiad, ekhümoosid, naha atroofia, erüteem, liigne higistamine, nahastriiad, nahalööve, sügelus, urtikaaria, akne
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Lihasnõrkus, müalgia, müopaatia, lihasatroofia, osteoporoos, osteonekroos, patoloogiline luumurd, neuropaatiline artropaatia, artralgia, kasvupeetus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Menstruatsioonide ebaregulaarsus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Haavade paranemise halvenemine, kurnatus, halb enesetunne
<i>Uuringud</i>	Silmasisese rõhu tõus, süsivesikute talutavuse vähenemine, vere kaaliumisisalduse vähenemine, uriini kaltsiumisisalduse suurenemine,alaniintransaminaasi tõus, aspartaataminotransferaasi tõus, vere alkaalse fosfataasi tõus
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	Lülisamba kompressioonmurd, kõõluserebend

* Ei ole MedDRA termin

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kortikosteroidide kasutamisel puudub ägeda üleannustamise kliiniline sündroom. Harva esineb ägedat toksilisust ja/või kortikosteroidide üleannustamisele järgnevat surmajuhte. Üleannustamisel spetsiifiline vastumürk puudub, ravi on toetav ja sümptomaatiline. Metüülprednisoloon on dialüüsiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm:glükokortikosteroidid, ATC-kood H02AB04.

Metüülprednisoloon on tugev põletikuvastane glükokortikosteroid, millel on tugevam põletikuvastane toime kui prednisoloonil ja väiksem kalduvus kutsuda esile naatriumi ja vee retentsiooni.

Metüülprednisolooni suhteline toimetugevus on hüdrokortisooniga võrreldes vähemalt 4:1.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Metüülprednisolooni farmakokineetika on lineaarne, sõltumata manustamisviisist.

Imendumine

Metüülprednisoloon imendub kiiresti ja metüülprednisolooni maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1,5...2,3 tundi pärast suukaudset manustamist tervetel täiskasvanutel. Tervetel inimestel on metüülprednisolooni absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel üldiselt kõrge (82%...89%).

Jaotumine

Metüülprednisoloon jaotub laialdaselt kudedesse, läbib hematoentsefaalbarjääri ja eritub rinnapiima. Selle näiline jaotusruumala on ligikaudu 1,4 l/kg. Metüülprednisolooni seotus inimese plasmavalkudega on umbes 77%.

Metabolism

Metüülprednisoloon metaboliseerub maksas inaktiivseteks metaboliitideks, millest peamisteks on 20 α -hüdroksümetüülprednisoloon ja 20 β -hüdroksümetüülprednisoloon.

Metabolism maksas toimub peamiselt CYP3A4 ensüümi kaudu (vt vt lõik 4.5).

Metüülprednisoloon, nagu paljud CYP3A4 substraadid, võib olla substraadiks valgu p-glükoproteiini ATP siduva kasseti (ABC) transpordil, mõjutades jaotumist kudedes ning koostoimeid teiste ravimitega.

Eritumine

Metüülprednisolooni keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on vahemikus 1,8...5,2 tundi.

Kogukliirens on ligikaudu 5...6 ml/min/kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilise andmebaasi ja aastatepikkuse kliinilise kogemuse ning turuletulekujärgse järelevalve põhjal kogutud ohutusandmete alusel on metüülprednisolooni tablettide lühiajaline kasutamine põletikuliste häirete ravis ohutu.

Konventsionaalsetes ohutusfarmakoloogia uuringutes, mis tehti korduvate toksilise taseme annustega hiirtel, küülikutel ja koertel, kasutades intravenooset, intraperitoneaalset, subkutaanset, intramuskulaarset ja oraalset manustamisteed, ei tuvastatud ootamatuid ohte. Korduvate annuste uuringutes tuvastatud toksilisus jäi tasemele, mida pideva eksogeensete adrenokortikoidsete steroididega kokkupuute korral oodata võib.

Kartsinogeenne potentsiaal:

Loomadel ei ole kartsinogeenne potentsiaali hindamiseks pikaajalisi uuringuid läbi viidud.

Mutageenne potentsiaal:

Bakterite ja imetajate rakkudel tehtud üksikutes uuringutes ei esinenud geneetiliste ja kromosoomimutatsioonide potentsiaali tõendeid.

Reproduktsioonitoksilisus:

Kortikosteroidide manustamisel rottidele on ilmnenu viljakuse vähenemist.

Paljudel liikidel on kortikosteroidid osutunud teratogeenseks, kui seda on antud inimese annusega samaväärsetes annustes. Reproduktiivsed uuringud loomadel on näidanud, et glükokortikoidid, nagu metüülprednisoloon, põhjustavad väärearenguid (suulaelõhe, luustiku väärearengud) ja emakasisest kasvupeetust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

4 mg tabletid:

laktoosmonohüdraat (80 mg laktoosi)

kuivatatud maisitärklis

sahharoos

kaltsiumstearaat.

16 mg tabletid:
laktoosmonohüdraat (159 mg laktoosi)
sahharoos
parafiiniõli
kaltsiumstearaat
maisitärklis.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Medrol 4 mg: kahepoolne polüvinüülkloriidalumiiniumist blisterpakend, 100 tabletti pakendis ja merevaiguvärvi klaasist pudel, 30 tabletti pakendis.

Medrol 16 mg: merevaiguvärvi klaasist pudel, 50 tabletti pakendis.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Enterprises SARL
Rond point du Kirchberg
51 Avenue JF Kennedy
1855 Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

4 mg tabletid , 30 või 100 tk pakendis, müügiloa nr 056294

16 mg tabletid, 50 tk pakendis, müügiloa nr 056394

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17.12.1999/28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015