

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metypred 4 mg
Metypred 16 mg

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Metypred 4 mg

Jedna tableta obsahuje 4 mg metylprednizolónu.

Pomocná látka so známym účinkom: jedna tableta obsahuje 67 mg laktózy (ako monohydrát).

Metypred 16 mg

Jedna tableta obsahuje 16 mg metylprednizolónu.

Pomocná látka so známym účinkom: jedna tableta obsahuje 124 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

4 mg tableta: biela alebo takmer biela, okrúhla, plochá tableta so skosenými hranami, s deliacou ryhou, Ø 7 mm.

16 mg tableta: biela alebo takmer biela, okrúhla, plochá tableta so skosenými hranami, s deliacou ryhou, Ø 9 mm, kód ORN 346.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ochorenia, ktoré si vyžadujú systémovú liečbu glukokortikoidmi, predovšetkým autoimunitné ochorenia:

- zápalové a systémové reumatické ochorenia (napr. reumatoidná artritída, juvenilná chronická artritída, ankylozujúca spondylitída)
- kolagénové ochorenia (napr. systémový *lupus erythematosus*, systémová dermatomyozitída)
- alergické stavy (napr. liekové hypersenzitívne reakcie, sérová choroba, alergická kontaktná dermatitída, anafylaktický šok, astma)
- pľúcne ochorenia (napr. pulmonálna sarkoidóza)
- zníženie cerebrálneho tlaku (napr. cerebrálny edém v súvislosti neoplazmami)
- reakcia odmietnutia transplantátu
- určité dermatologické ochorenia (napr. *pemphigus vulgaris*)
- hematologické ochorenia (napr. idiopatická trombocytopenická purpura, autoimunitná hemolytická anémia)

- neoplastické ochorenia (napr. leukémia, malígný lymfóm)
- hepatálne ochorenia (napr. autoimunitná hepatitída)
- neurologické ochorenia (napr. skleróza multiplex, *myasténia gravis*)
- oftalmologické ochorenia (napr. uveitída, optická neuritída)
- renálne ochorenia (napr. glomerulonefritída)
- ako aj gastrointestinálne ochorenia (napr. ulceratívna kolitída, Crohnova choroba).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Úvodná dávka je stanovená podľa ochorenia a jeho závažnosti a je to zvyčajne 4-48 mg/deň. Pri závažných akútnych ochoreniach môže byť však nevyhnutné použitie vyšších dávok. Ak je pacient liečený jednorazovou dennou dávkou, odporúča sa užívať dávku ráno. Pri dlhodobej liečbe sa treba zamerať na čo najnižšiu účinnú dávku, ktorá sa môže podávať každé druhé ráno. Ak dávka prekročí približne 6 mg/deň, riziko nežiaducich účinkov sa jednoznačne zvyšuje. Pre deti sa odporúčajú nižšie dávky.

Pokyny dávkovania uvedené nižšie sú odporúčanou dennou dávkou na začiatok liečby:

Systémové reumatické ochorenia: 4–16 mg

Kolagénové ochorenia: 20–100 mg

Alergické stavy: 12–48 mg

Pľúcne ochorenia: maximálne 64 mg

Reakcie odmietnutia transplantátu: maximálne 7 mg/kg/deň

Hepatálne ochorenia: 16–48 mg

Dermatologické ochorenia: 80–360 mg

Hematologické ochorenia: 16–100 mg

Neurologické ochorenia: maximálne 200 mg

Cerebrálny edém v súvislosti s neoplazmami: 24–100 mg

Oftalmologické ochorenia: 12–40 mg

Neoplastické ochorenia: 16–100 mg

Renálne ochorenia: 32–48 mg

Gastrointestinálne ochorenia: maximálne 60 mg

Dlhodobá liečba glukokortikoidmi sa musí vysadzovať postupne v priebehu niekoľkých týždňov, aby sa zabránilo vzniku syndrómu z vysadenia glukokortikoidov. Podávanie každý druhý deň znižuje riziko adrenokortikálnej insuficiencie a syndrómu z vysadenia v súvislosti s prerušením liečby.

Dlhodobá systémová liečba kortikosteroidmi spôsobuje adrenokortikálnu insuficienciu, ktorá môže pretrvávajúť mesiace po prerušení liečby. Preto sa má v stresových situáciách, napr. v súvislosti s traumami, ochoreniami a chirurgickým výkonom, dávkovanie metylprednizolónu zvýšiť alebo sa majú podať nejaké ďalšie glukokortikoidy, ak je to nevyhnutné (pozri časť 4.8).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Systémové infekcie v prípade, ak sa nepoužíva špecifická protiinfekčná liečba
- Systémová mykotická infekcia
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Podanie živých alebo živých atenuovaných vakcín je kontraindikované u pacientov užívajúcich imunosupresívne dávky kortikosteroidov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Imunosupresívne účinky/Zvýšená náchylnosť na infekcie

Kortikosteroidy môžu zvyšovať náchylnosť na infekcie, maskovať symptómy infekcií a počas ich používania sa môžu objaviť nové infekcie. Kortikosteroidy môžu oslabiť rezistenciu pacienta a skomplikovať lokalizáciu infekcie. Výskyt infekcií spôsobených akýmkoľvek patogénom (vírusy, baktérie, huby, prvoky alebo helminty) postihujúcich ktorúkoľvek časť tela, môže súvisieť s používaním samotných kortikosteroidov alebo kortikosteroidov v kombinácii s inými imunosupresívami ovplyvňujúcimi bunkovú imunitu alebo humorálnu imunitu alebo aktivitu neutrofilov. Takéto infekcie môžu byť mierne, no môžu byť aj závažné, dokonca smrteľné. Použitie vysokých dávok kortikosteroidov zvyšuje frekvenciu výskytu zápalových komplikácií.

Pacienti, ktorí užívajú imunosupresíva sú náchylnejší na infekcie než zdraví jednotlivci. Ovčie kiahne alebo osýpky, môžu mať napríklad, ťažký priebeh alebo dokonca môžu byť fatálne u detí alebo u dospelých, ktorí užívajú kortikosteroidy a nie sú chránení pred týmito infekciami.

Podobne sa mimoriadna opatrnosť odporúča pri používaní kortikosteroidov u pacientov so známou parazitickou infekciou alebo pri jej podozrení, ako je infekcia *Strongyloides* (nematoda). U týchto pacientov môže viesť imunosupresia spôsobená kortikosteroidmi k superinfekcii *Strongyloides* a rozšíreniu infekcie spojenej s rozsiahlou migráciou lariev. Často to môže mať za následok ťažkú enterokolitídu a potenciálne smrteľnú gramnegatívnu septikémiu.

Význam kortikosteroidov pri septickom šoku bol sporný, a v prvých štúdiách sa hlásil prínos ako aj škodlivé účinky. Prednedávnom sa predpokladalo, že doplnkové kortikosteroidy by mohli byť prospešné pri septickom šoku spojenom s nedostatočnosťou nadobličiek. Rutinné používanie kortikosteroidov pri septickom šoku sa však neodporúča. Výsledky systematického skúmania krátkodobej liečby vysokými dávkami kortikosteroidov nepodporujú ich používanie. Meta-analýzy a hodnotenia však naznačujú, že dlhšie trvajúca liečba (5–11 dní) nízkymi dávkami kortikosteroidov môže znížiť mortalitu.

Podanie živých a atenuovaných vakcín je u pacientov liečených imunosupresívnymi dávkami kortikosteroidov kontraindikované. Usmrtené alebo inaktivované vakcíny sa môžu týmto pacientom podať, hoci ich odpoveď môže byť na takéto vakcíny potlačená. U pacientov, ktorým sa podávajú neimunosupresívne dávky kortikosteroidov sa môže indikovať požadovaná imunizácia.

Kortikosteroidy sa môžu používať pri aktívnej tuberkulóze iba u pacientov s fulminantnou alebo diseminovanou tuberkulózou, alebo u pacientov, ktorí dostávajú kortikosteroidy súbežne s vhodnými antituberkulotikami. Ak je potrebné podať kortikosteroidy u pacienta s latentnou tuberkulózou alebo tuberkulínovou reaktivitou, musí byť pacient pozorne sledovaný, pretože môže dôjsť k aktivácii ochorenia. Takíto pacienti počas dlhodobej liečby kortikosteroidmi majú dostávať chemoprophylaxiu.

U pacientov liečených kortikosteroidmi sa hlásil výskyt Kaposiho sarkómu. Vysadenie liečby kortikosteroidmi môže viesť ku klinickej remisii.

Účinky na imunitný systém

Môžu sa vyskytnúť alergické reakcie (napr. angioedém). Pretože u niektorých pacientov došlo v súvislosti s liečbou kortikosteroidmi ku zriedkavým prípadom kožných reakcií a vzniku anafylaktických/anafylaktoidných reakcií, majú sa pred podaním kortikosteroidov vykonať zodpovedajúce preventívne opatrenia, predovšetkým u pacientov so známou alergiou na liek.

Krv a lymfatické tkanivo

Opatrnosť je potrebná pri podávaní kyseliny acetylsalicylovej a nesteroidných protizápalových analgetík, ktoré sa používajú spolu s kortikosteroidmi.

Účinky na endokrinný systém

Farmakologické dávky kortikosteroidov podávané dlhodobo môžu mať za následok supresiu hypotalamo-hypofýzo-nadobličkovej osi (sekundárnu adrenokortikálnu insuficienciu). Stupeň závažnosti a trvanie adrenokortikálnej insuficiencie je u pacientov rozdielna a závisí od dávky, frekvencie, denného času podávania a dĺžky liečby glukokortikoidmi. Tento účinok možno minimalizovať použitím liečebnej schémy každý druhý deň.

Ak sa náhle ukončí liečba glukokortikoidmi môže sa tiež vyskytnúť fatálna akútna adrenálna insuficiencia.

Má byť snaha o minimalizáciu liekom indukovanej adrenokortikálnej insuficiencie postupným znižovaním dávky. Tento druh relatívnej insuficiencie môže pretrvávajúť mesiace po ukončení liečby. Z tohto dôvodu sa má počas obdobia ukončenia príslušnej liečby u pacientov pri stresovej situácii začať podávať hormonálna liečba. Keďže sa znižuje vylučovanie mineralokortikoidov, majú sa súčasne podávať náhrady soli a/alebo mineralokortikoidov.

Ak je pacient liečený kortikosteroidmi vystavený obvykle ťažkému stresu má sa pred, počas a po stresovej situácii podať vyššia dávka rýchlo účinkujúceho kortikosteroidu než zvyčajne.

Po náhlom ukončení používania glukokortikoidov môže dôjsť k „abstinenčnému syndrómu z vysadenia steroidov“, zdanlivo nesúvisiaceho s adrenokortikálnou insuficienciou. Symptómy tohto syndrómu zahŕňajú anorexiu, nauzeu, vracanie, letargiu, bolesť hlavy, horúčku, bolesť kĺbov, deskvamáciu, myalgiu, zníženie telesnej hmotnosti a/alebo hypotenziu. Predpokladá sa, že tieto účinky sú skôr dôsledkom zmeny koncentrácie glukokortikoidov, než nízkych hladín kortikosteroidov v krvi.

Glukokortikoidy môžu vyvolať alebo zhoršiť Cushingov syndróm, a preto sa treba vyhnúť podávaniu glukokortikoidov pacientom s Cushingovou chorobou.

U pacientov s hypotyreózou je účinok kortikosteroidov silnejší než zvyčajne.

Metabolizmus a výživa

Kortikosteroidy vrátane metylprednizolónu môžu zvyšovať koncentráciu glukózy v krvi, zhoršiť diabetes a pri dlhodobej liečbe kortikosteroidmi zvýšiť náchylnosť pacientov na diabetes.

Účinky na gastrointestinálny trakt

Neexistuje zhoda v tom, či sú kortikosteroidy zodpovedné za vznik peptických vredov počas liečby. Liečba glukokortikoidmi však môže maskovať príznaky peptických vredov, takže ku perforácii alebo krvácaniu môže dôjsť bez akýchkoľvek výrazných bolestí. Liečba glukokortikoidmi môže tiež maskovať vznik peritonitídy alebo iných prejavov a príznakov súvisiacich s poruchami gastrointestinálneho traktu, ako je perforácia, obštrukcia alebo pankreatitída.

V kombinácii s nesteroidnými antiflogistikami (NSAID) sa zvyšuje riziko vzniku vredov v gastrointestinálnom trakte.

Kortikosteroidy sa musia používať s opatrnosťou u pacientov s nešpecifickou ulceróznou kolitídou, divertikulitídou, nedávnymi črevnými anastomózami alebo aktívnym či latentným peptickým vredom, ak existuje riziko hrozacej perforácie, abscesu alebo inej pyogénnej infekcie.

Vysoké dávky kortikosteroidov môžu vyvolať akútnu pankreatitídu.

Účinky na pečeň a žlčové cesty

Osobitná starostlivosť sa vyžaduje v prípade, ak sa zvažuje použitie systémových kortikosteroidov u pacientov so zlyhaním pečene alebo cirhózou. U pacientov s cirhózou je účinok kortikosteroidov zosilnený. Je potrebné časté monitorovanie pacienta.

Zriedkavo sa hlásili poruchy pečene a žlčových ciest, ktoré boli po vysadení liečby vo väčšine prípadov reverzibilné. Z tohto dôvodu sa vyžaduje náležité sledovanie.

Psychické poruchy

V súvislosti s používaním kortikosteroidov sa môžu objaviť duševné poruchy, ako je eufória, insomnia, zmeny nálady, zmeny osobnosti, ťažká depresia alebo jednoznačné psychotické príznaky. Počas liečby kortikosteroidmi sa stav môže zhoršiť u emocionálne nestabilných pacientov alebo u tých, ktorí majú psychotické tendencie.

Pri používaní systémových steroidov sa môžu objaviť potenciálne závažné psychiatrické nežiaduce účinky (pozri časť 4.8 Psychické poruchy). Symptómy sa zvyčajne objavia po niekoľkých dňoch alebo týždňoch od začiatku liečby. Väčšina reakcií sa upraví buď po znížení dávky alebo ukončení liečby, no i napriek tomu môže byť nevyhnutná špecifická liečba. Účinky na duševný stav sa hlásili po ukončení používania kortikosteroidov. Frekvencia takýchto účinkov nie je známa. Pacienti a/alebo ich opatrovatelia majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa rozvinú duševné príznaky, najmä ak je podozrenie na depresívnu náladu alebo samovražedné myšlienky. Pacienti a/alebo ich opatrovatelia si majú byť vedomí možných psychických účinkov, ktoré sa môžu objaviť pri znižovaní dávky kortikosteroidov alebo ihneď po ukončení ich užívania.

Osobitná starostlivosť sa vyžaduje v prípade, ak sa zvažuje použitie systémových kortikosteroidov u pacientov s existujúcimi závažnými afektívnymi poruchami alebo s ich výskytom v anamnéze u nich samotných alebo u ich prvostupňových príbuzných. Zahŕňa to depresívne alebo mániodepresívne ochorenie a predchádzajúce psychózy vyvolané užívaním steroidných látok.

Časté monitorovanie pacienta je potrebné u pacientov s existujúcimi závažnými afektívnymi poruchami alebo s ich výskytom v anamnéze (najmä predchádzajúca psychóza vyvolaná užívaním steroidných látok).

Účinky na nervový systém

Kortikosteroidy sa musia používať s opatrnosťou u pacientov so záchvatovými ochoreniami.

Opatrnosť je potrebná, ak má pacient myasténiu gravis (pozri tiež časť o myopatii pod „Účinky na kosti a svaly“).

Hoci kontrolované štúdie preukázali účinnosť kortikosteroidov v zvládnutí akútnej exacerbácie roztrúsenej sklerózy, nepreukázali vplyv na konečný výsledok alebo celkový priebeh ochorenia. Tieto štúdie ukázali na potrebu relatívne vysokých dávok kortikoidov na dosiahnutie preukázateľného výsledku.

U pacientov užívajúcich kortikoidy zvyčajne dlhodobo vo vyšších dávkach bola hlásená epidurálna lipomatóza.

Účinky na oči

Časté monitorovanie pacienta je potrebné v prípade, ak sa zvažuje použitie systémových kortikosteroidov u pacientov s glaukómom (alebo s výskytom glaukómu v rodinnej anamnéze) a s infekciou očného *herpes simplex* z dôvodu rizika perforácie rohovky.

Dlhodobé užívanie kortikosteroidov môže zapríčiniť vznik zadného subkapsulárneho sivého zákalu a nukleárneho sivého zákalu (najmä u detí), exoftalmu alebo zvýšeného vnútroočného tlaku, čo môže zapríčiniť vznik glaukómu s možným poškodením optického nervu.

U pacientov užívajúcich glukokortikoidy sa môžu tiež zhoršiť sekundárne mykotické a vírusové infekcie oka.

Kortikosteroidná liečba sa spája s chorioretinopatiou, ktorá môže viesť k odlúčeniu sietnice.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózná chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Účinky na srdce a na cievny systém

Glukokortikoidy spôsobujú nežiaduce účinky na kardiovaskulárny systém, ako je dyslipidémia a hypertenzia. Preto môže používanie vysokých dávok glukokortikoidov a dlhodobá liečba zvýšiť náchylnosť pacientov s diagnostikovanými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod dokonca aj na ďalšie účinky na kardiovaskulárny systém. U týchto pacientov sa preto pri používaní kortikosteroidov odporúča opatrnosť a osobitná pozornosť sa má venovať rizikovému faktorom a v prípade potreby sa musí sledovať činnosť srdca. Použitie nízkej dávky a schémy podávania každý druhý deň môže pomôcť znížiť výskyt komplikácií pri liečbe kortikosteroidmi.

Ak má pacient kongestívne zlyhanie srdca, je pri používaní systémových kortikosteroidov potrebná opatrnosť, a môžu sa použiť len v kritických prípadoch. Časté monitorovanie pacienta je potrebné u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca alebo nedávnym infarktomyokardu (hlásila sa ruptúra myokardu).

Opatrnosť je potrebná u pacientov užívajúcich kardioaktívne liečivá, ako je digoxín, pretože steroidy indukujú poruchu rovnováhy elektrolytov/stratu draslíka (pozri časť 4.8).

Pri podávaní kortikosteroidov sa hlásil výskyt trombózy vrátane žilovej tromboembólie. V dôsledku toho sa kortikosteroidy majú používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú alebo môžu mať predispozíciu k tromboembolickým poruchám.

U pacientov s hypertenziou sa majú kortikosteroidy používať s opatrnosťou.

Účinky na kosti a svaly

V súvislosti s používaním vysokých dávok kortikosteroidov sa popisala akútna myopatia (pozri časť 4.8 (Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva)). Najčastejšie sa vyskytla u pacientov s poruchami neuromuskulárneho prenosu (napr. myasténia gravis) a u pacientov liečených súbežne anticholinergikami, ako sú inhibítory neuromuskulárneho prenosu (napr. pankurónium). Tento druh akútnej myopatie je generalizovaný, môže postihovať očné svaly alebo svalstvo dýchacích ciest a dokonca môže viesť ku kvadruplégii. Hodnoty kreatínkinázy sa môžu zvýšiť. Klinické uzdravovanie alebo zotavenie môže trvať týždne alebo roky.

Osteoporóza je častý, no zriedkavo rozpoznávaný nežiaduci účinok dlhodobej liečby vysokými dávkami glukokortikoidov.

Poruchy obličiek a močových ciest

Sklerodermická renálna kríza

Opatrnosť je potrebná u pacientov so systémovou sklerózou z dôvodu zvýšenej incidencie (môže byť až smrteľná) sklerodermickej renálnej krízy s hypertenziou a zníženou tvorbou moču, ktorá bola

pozorovaná s kortikosteroidmi, vrátane metylprednizolónu. Krvný tlak a renálne funkcie (s-kreatinín) sa preto musia pravidelne kontrolovať. V prípade podozrenia na renálnu krízu, je potrebné starostlivo kontrolovať krvný tlak.

U pacientov s renálnym zlyhaním sa majú kortikosteroidy používať s opatnosťou, no nie je potrebné upraviť dávkovanie. Metylprednizolón je hemodialyzovateľný (ďalšie informácie, pozri časť 5.2).

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Stredne veľké a vysoké dávky hydrokortizónu a kortizónu môžu zvýšiť krvný tlak, zvýšiť retenciu sodíka a vody a vylučovanie draslíka. Takéto účinky sú zriedkavé a vyskytujú sa len po vysokých dávkach syntetických derivátov. Môže byť nevyhnutná diéta s obmedzeným príjmom soli a suplementácia draslíka. Všetky kortikosteroidy zvyšujú vylučovanie vápnika.

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Systémové kortikosteroidy nie sú určené na liečbu traumatického poškodenia mozgu, a preto sa nemajú v tejto indikácii používať. Multicentrická štúdia ukázala, že v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali placebo, sa u pacientov užívajúcich metylprednizolón zvýšila mortalita v 2. týždni a počas 6 mesiacov po úraze. Príčinná súvislosť s liečbou metylprednizolónom sa nestanovila.

Iné upozornenia

Komplikácie liečby glukokortikoidmi závisia od veľkosti dávky a dĺžky liečby. Nežiaduce účinky a prínos sa musia pre každého pacienta vyhodnotiť individuálne, pokiaľ ide o použitú dávku a dĺžku liečby, či sa má pacientovi podávať denná alebo intermitentná liečba.

Na kontrolu stavu pacienta sa má používať najnižšia možná dávka kortikosteroidov. Ak je možné zníženie dávky, má sa vykonať postupne.

Súbežné podávanie metylprednizolónu a fluórchinolónov zvyšuje riziko ruptúry šliach, najmä u starších pacientov.

Po podaní systémových kortikosteroidov sa hlásila feochromocytómová kríza, ktorá môže byť fatálna. Pacientom s podozrením na alebo s potvrdeným feochromocytómom sa majú kortikosteroidy podať iba až po príslušnom zhodnotení pomeru riziko/prínos.

Starší pacienti

Časté nežiaduce účinky systémových kortikosteroidov sa môžu spájať so závažnejšími dôsledkami v starobe, najmä osteoporóza, zvýšené riziko retencie tekutín, ktoré môže potenciálne spôsobiť hypertenziu, hypokalémiu, diabetes, náchylnosť na infekcie a stenčenie kože. Kvôli predchádzaniu vzniku život ohrozujúcich reakcií sa vyžaduje starostlivá klinická kontrola.

Pediatrická populácia

Rast a vývoj dojčiat/detí dlhodobo liečených kortikosteroidmi sa má starostlivo sledovať. Spomalenie rastu sa môže vyskytnúť u detí, ktoré dostávajú dlhodobú, dennú liečbu glukokortikoidmi v rozdelených dávkach. Takáto liečba sa má preto obmedziť iba na najakútnejšie prípady. Tomuto nežiaducemu účinku sa dá zvyčajne predísť alebo ho možno prinajmenšom minimalizovať liečbou glukokortikoidmi každý druhý deň.

U dojčiat a detí dlhodobo liečených kortikosteroidmi je mimoriadne riziko zvýšeného intrakraniálneho tlaku.

Vysoké dávky kortikosteroidov môžu vyvolať pankreatitídu u detí.

Po podaní metylprednizolónu predčasne narodeným deťom sa môže rozvinúť hypertrofická kardiomyopatia, preto sa má vykonať vhodné diagnostické vyšetrenie a monitorovanie funkcie a štruktúry srdca.

Pomocné látky

Metylpred obsahuje laktózu (ako monohydrát). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metylprednizolón je substrátom enzýmu cytochrómu P450, ktorý sa metabolizuje prevažne enzýmom CYP 3A4. CYP 3A4 je dominantný enzým z CYP podskupiny, ktorá sa najčastejšie vyskytuje v pečeni dospelých ľudí. Katalyzuje 6 β -hydroxyláciu steroidov a je základným úvodným metabolickým krokom pre endogénne ako aj syntetické kortikosteroidy. Mnohé ďalšie zložky sú tiež substrátmi CYP3A4, a niektoré z nich (vrátane iných liečiv) preukázali, že menia metabolizmus glukokortikoidov v dôsledku indukcie alebo inhibície enzýmu CYP3A4.

CYP3A4 inhibítory: Liečivá inhibujúce aktivitu enzýmu CYP3A4 zvyčajne znižujú pečenný klírens a zvyšujú plazmatické koncentrácie liečiv, ktoré pôsobia ako substráty CYP3A4, ako je metylprednizolón. Aby sa zabránilo toxicite súvisiacej so steroidmi, môže byť potrebné upraviť dávku metylprednizolónu, ak pacient užíva aj CYP3A4 inhibítor.

Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A vrátane liekov obsahujúcich kobicistát zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov. Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov.

Liečivá, ktoré patria do tejto skupiny zahŕňajú napr. erytromycín, klaritromycín, troleandomycín, ketokonazol, itraconazol, izoniazid, diltiazem, mibefradil, aprepitant, fosaprepitant, inhibítory HIV proteázy (napr. indinavir a ritonavir), cyklosporín a etinylestradiol/noretisterón. Grapefruitový džús je tiež inhibítorom CYP3A4.

CYP3A4 induktory: Liečivá indukujúce aktivitu enzýmu CYP3A4 zvyčajne zvyšujú pečenný klírens, a preto znižujú koncentrácie liečiv pôsobiacich ako substráty CYP3A4 v krvi. Pri súbežnom používaní s induktormi CYP3A4 sa môže na dosiahnutie požadovaného liečebného výsledku vyžadovať zvýšenie dávok metylprednizolónu.

Liečivá, ktoré patria do tejto skupiny zahŕňajú napr. rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, primidón a fenytoín.

Substráty CYP3A4: Ak pacient užíva aj nejaké iné substráty CYP3A4, pečenný klírens metylprednizolónu môže byť inhibovaný alebo indukovaný, a podľa toho sa musí upraviť dávka. Je možné, že pravdepodobnosť výskytu nežiaducich udalostí súvisiacich s užívaním jednotlivých liečiv sa môže počas kombinovaného použitia zvýšiť.

Súbežné podávanie metylprednizolónu a takrolimu môže mať za následok zníženú koncentráciu takrolimu.

Súbežné používanie cyklosporínu a metylprednizolónu inhibuje ich spoločný metabolizmus, čo môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií jedného alebo oboch liečiv. Preto sa nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri monoterapii týchto liečiv, môžu ľahšie vyskytnúť pri súbežnom používaní. Pri súbežnom používaní metylprednizolónu a cyklosporínu sa hlásili kŕče.

Kortikosteroidy môžu urýchliť metabolizmus inhibítorov HIV proteázy, a preto znížiť ich plazmatické koncentrácie.

Metylprednizolón môže ovplyvniť rýchlosť acetylácie a klírens izoniazidu.

Iné účinky než účinky sprostredkované CYP3A4: Iné interakcie a účinky súvisiace s používaním metylprednizolónu sú uvedené v Tabuľke 1 nižšie.

Tabuľka 1. Iné dôležité interakcie/účinky súvisiace so súbežným používaním metylprednizolónu a iných liečiv

Lieková skupina alebo typ - liečivo alebo nejaká iná látka	Interakcia/účinnok
Antibakteriálna látka - fluórchinolóny	Súbežné podávanie fluórchinolónov a glukokortikosteroidov zvyšuje riziko ruptúr šliach, najmä u starších pacientov.
Antikoagulanciá (perorálne)	Účinok metylprednizolónu na perorálne antikoagulanciá je rôzny. Pri súbežnom podávaní antikoagulancií a kortikosteroidov sa hlásili zvýšené aj znížené účinky antikoagulancií. Preto sa musia hodnoty zrážania krvi monitorovať, aby sa zachoval požadovaný antikoagulačný účinok.
Anticholinergiká - neuromuskulárne blokátory	Kortikosteroidy môžu ovplyvňovať účinok anticholinergík. 1) Pri súbežnom používaní vysokých dávok kortikosteroidov a anticholinergík, ako sú neuromuskulárne blokátory, sa hlásila akútna myopatia (ďalšie informácie pozri časť 4.4. Účinky na kosti a svaly). 2) Antagonizmus neuromuskulárneho prenosu pankuróniom a vekuróniom bol hlásený u pacientov užívajúcich kortikosteroidy. Táto interakcia sa dá predpokladať pri súbežnom používaní ktoréhokoľvek kompetitívneho neuromuskulárneho blokátora.
Anticholinesterázy	Steroidy môžu znižovať účinky anticholinesteráz pri <i>myasténii gravis</i> .
Antidiabetiká	Keďže kortikosteroidy môžu zvyšovať koncentrácie glukózy v krvi, môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetík.
Inhibítory enzýmu aromatázy - aminoglutetimid	Adrenálna supresia indukovaná aminoglutetimidom môže zhoršovať endokrinné zmeny spôsobené dlhodobou liečbou glukokortikoidmi.
Imunosupresíva	Metylprednizolón má aditívne imunosupresívne účinky, ak sa podáva súbežne s inými imunosupresívami, ktoré môžu zvýšiť terapeutické aj nežiaduce účinky.
Nesteroidové antiflogistiká (NSAID) - vysoké dávky Aspirínu (kyselina acetylsalicylová)	1) Súčasné používanie kortikosteroidov s nesteroidovými antiflogistikami môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych krvácaní a vredov. 2) Metylprednizolón môže zvyšovať klírens kyseliny acetylsalicylovej používanej vo vysokých dávkach. V dôsledku zvýšenia koncentrácií salicylátu v sére po ukončení liečby metylprednizolónom môže dôjsť k zvýšeniu toxicity salicylátom.
Liečivá spôsobujúce depléciu draslíka	Počas súbežného používania kortikosteroidov s liečivami spôsobujúcimi depléciu draslíka (ako sú diuretiká, amfotericín B, laxatíva) sa majú pacienti dôkladne sledovať z dôvodu rizika hypokaliémie. Riziko hypokaliémie je zvýšené aj pri súbežnom používaní kortikosteroidov a xanténu alebo beta-2 agonistov.

Iné

Dlhodobá liečba glukokortikoidmi môže oslabiť účinok somatotropínu.

Ľubovník bodkovaný zvyšuje klírens metylprednizolónu a znižuje jeho polčas, a tým znižuje účinok glukokortikoidov.

Kortikosteroidy antagonizujú hypotenzívny účinok všetkých antihypertenzív.

Pri súbežnom podávaní kortikosteroidov so srdcovými glykozidmi je riziko hypokalémie zvýšené.

Účinky kortikosteroidov môžu byť 3-4 dni po podaní mifepristonu znížené.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Pred podaním tohto lieku gravidným či dojčiacim ženám, alebo ženám vo fertilnom veku sa musia zvážiť možné prínosy liečby kortikosteroidmi voči možným nežiaducim účinkom u matky a embrya alebo plodu.

Gravidita

Metylprednizolón používať počas gravidity len v kritických prípadoch, pretože štúdie s ľuďmi nemôžu stanoviť bezpečnosť lieku počas používania v gravidite.

Niektoré kortikosteroidy ľahko prechádzajú cez placentu. V retrospektívnej štúdii sa pozorovala zvýšená frekvencia nízkej pôrodnej hmotnosti u detí, ktorých matky užívali kortikosteroidy. Aj keď je insuficiencia nadobličiek u detí, ktoré boli vystavené kortikosteroidom *in utero* zriedkavá, deti vystavené vysokým dávkam kortikosteroidov sa majú starostlivo sledovať a vyšetriť z dôvodu rizika insuficiencie nadobličiek.

Nie je známy účinok kortikosteroidov na pôrod.

U novorodencov, ktorých matky počas gravidity dostali dlhodobú liečbu kortikosteroidmi sa pozorovala katarakta.

Dojčenie

Kortikosteroidy sa v malých množstvách vylučujú do materského mlieka.

Kortikosteroidy vylúčené do materského mlieka hypoteticky môžu potláčať rast dojčených detí a narušiť endogénnu tvorbu glukokortikoidov, takýto prípad ale doteraz nebol nikdy popísaný. Keďže reprodukčné štúdie s kortikosteroidmi sú u ľudí nedostatočné, kortikoidy sa majú používať u dojčiacich žien len ak vyhodnotený prínos z liečby je vyšší než možné riziká pre dieťa.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách bolo preukázané, že kortikosteroidy zhoršujú fertilitu. Liečba kortikosteroidmi môže poškodiť kvalitu spermy a môže spôsobiť amenoreu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinky kortikosteroidov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa systematicky neskúmali. Nežiaduce účinky, ako je závrat, vertigo, poruchy zraku a únava sú pravdepodobné v súvislosti s liečbou kortikosteroidmi. Ak sa vyskytnú, pacient nesmie viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené v Tabuľke 2 nižšie podľa triedy orgánového systému a frekvencií: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce účinky podľa triedy orgánového systému a frekvencií.

MedDRA trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcia (pozri časť 4.4)
	Neznáme	Oportúnna infekcia (pozri časť 4.4)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Syndróm z rozpadu nádoru, Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	Leukocytóza
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Reakcie z precitlivenosti na liečivo (vrátane anafylaktických a anafylaktoidných reakcií s kolapsom obehu, zastavením srdca, bronchospazmom alebo bez nich)
Poruchy endokrinného systému	Časté	Inhibícia sekrécie ACTH a kortizolu vo vlastnom tele (pri dlhodobej liečbe), Cushingoidný stav
	Neznáme	Hypopituitarizmus, syndróm z vysadenia steroidov
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Retencia sodíka, retencia tekutín
	Neznáme	Porucha tolerancie glukózy, hypokaliemická alkalóza, dyslipidémia, metabolická acidóza, zvýšená potreba inzulínu (alebo perorálnych hypoglykemík u diabetikov), negatívna dusíková bilancia (v dôsledku katabolizmu proteínov), zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená chuť do jedla (čo môže viesť ku zvýšeniu telesnej hmotnosti), lipomatóza, epidurálna lipomatóza
Psychické poruchy*	Časté	Depresívna nálada, euforická nálada
	Neznáme	Zmeny nálady, psychická závislosť, samovražedné myšlienky, psychotické poruchy (vrátane mánie, preludov, halucinácií a schizofrénie, alebo ich zhoršenie), zmätenosť, mentálna porucha, úzkosť, zmena osobnosti, nezvyčajné správanie, insomnia, podráždenosť
Poruchy nervového systému	Neznáme	Zvýšený intrakraniálny tlak (sprevádzaný s edémom papily [benígne zvýšenie intrakraniálneho tlaku]), konvulzie,

		amnézia, kognitívna porucha, závrat, bolesť hlavy
Poruchy oka	Časté	Katarakta
	Neznáme	chorioretinopatia, exoftalmus, glaukóm, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4), stenčenie rohovky, stenčenie skléry
Poruchy ucha a labyrintu	Neznáme	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Neznáme	Kongestívne srdcové zlyhanie (u citlivých pacientov), srdcová arytmia, ruptúra myokardu po infarkte myokardu
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia
	Neznáme	Trombotické príhody, Hypotenzia, arteriálna embólia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme	Čkanie, pľúcna embólia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Peptický vred (ktorý môže perforovať a krváčať)
	Neznáme	Krvácanie zo žalúdka, perforácia čreva, pankreatitída, peritonitída (pozri časť 4.4), ulcerózna ezofagitída, ezofagitída, abdominálna bolesť, abdominálna distenzia (opuch), hnačka, dyspepsia, nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Zvýšené pečeňové enzýmy (zvýšená alanínaminotransamináza (ALT), aspartátaminotransamináza (AST) a alkalická fosfatáza v krvi)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Periférny edém, modriny, atrofia kože, akné
	Neznáme	Angioedém, petechie, teleangiectázia, kožné strie, hypopigmentácia alebo hyperpigmentácia kože, hirsutizmus, kožná vyrážka, erytém, svrbenie, žihľavka, hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Spomalenie rastu (u detí), osteoporóza, svalová slabosť
	Neznáme	Osteonekróza, patologická fraktúra, atrofia svalov, akútna myopatia, neuropatická artropatia, artralgia, myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme	Nepravidelná menštruácia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Zhoršené hojenie rán
	Neznáme	Únava, malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Znížená hladina draslíka v krvi

	Neznáme	Zvýšený vnútroočný tlak; narušenie tolerancie sacharidov; zvýšená hladina vápnika v moči; potlačené reakcie pri kožných testoch
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Neznáme	Ruptúra šliach (najmä Achillovej šľachy), kompresívna zlomenina chrbtice (kompresívna zlomenina stavcov)

* Najčastejšími nežiaducimi účinkami u detí boli zmeny nálady, abnormálne správanie, nespavosť, podráždenosť.

V súvislosti s prerušením liečby sa zaznamenali ojedinelé prípady tzv. „poststeroidovej panikulitídy“. Podľa hlásených prípadov červené, pevné, páľivé subkutánne noduly, ktoré sa objavili približne dva týždne po skončení liečby, spontánne ustúpili.

Počas liečby kortikosteroidmi sa môže objaviť aj zvýšený sklon ku koagulácii a hyperlipidémia rovnako ako zvýšené riziko aterosklerózy a vaskulitídy. Liečba kortikosteroidmi môže poškodiť kvalitu spermií a môže spôsobiť amenoreu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je známy klinický syndróm súvisiaci s akútnym predávkovaním kortikosteroidmi. Hlásenia akútnej toxicity a/alebo smrti z dôvodu predávkovania kortikosteroidmi sú zriedkavé. V prípade predávkovania nie je dostupné špecifické antidotum, preto sa má poskytnúť konvenčná podporná liečba vitálnych funkcií ako aj symptomatická liečba. Metylprednizolón je dialyzovateľný.

V súvislosti s chronickým predávkovaním je potrebné mať na pamäti možnú insuficienciu nadobličiek (pozri časti 4.4 a 4.5).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kortikosteroidy na systémové použitie, glukokortikoidy
ATC kód: H02AB04

Metylprednizolón pôsobí ako iné glukokortikoidy väzbou na steroidové receptory cytoplazmy. Vytvorený komplex steroidového receptora sa prenáša do jadra, kde sa viaže na DNA a tak reguluje transkripcie veľkého počtu génov a syntézy proteínov. Glukokortikoidy inhibujú syntézu niekoľkých proteínov. Znižujú, napríklad, tvorbu cytokínov dôležitých pre imunitný a zápalový systém a enzýmov dôležitých pre deštruktívny proces v kĺboch. Zvýšená syntéza určitých proteínov, ako je lipokortín, má tiež značný význam pre neuroendokrinné účinky glukokortikoidov. Ako výsledok týchto komplexných mechanizmov pôsobenia sa oslabuje imunitná odpoveď a zápalová odpoveď. Z dôvodu týchto protizápalových a imunosupresívnych účinkov majú glukokortikoidy prospešné účinky pri rôznych ochoreniach/stavoch, ako sú autoimunitné ochorenia, alergické stavy a iné okolnosti, pri ktorých sa požaduje imunosupresia (pozri časť 4.1).

Glukokortikoidy, vrátane metylprednizolónu, oslabujú alebo inhibujú imunitnú a zápalovú odpoveď spôsobenú rozličnými stimulmi, ako sú mechanické, chemické, infekčné alebo imunologické faktory

a ožiarenie. Účinok glukokortikoidov je preto predovšetkým paliatívny. Metylprednizolón je silný protizápalový steroid. Má silnejší protizápalový účinok ako prednizolón a spôsobuje nižšiu retenciu sodíka a vody ako prednizolón.

Sila relatívneho účinku intravenózneho metylprednizolónu vypočítaná na základe zníženého počtu eozinofilov je minimálne 4-násobná v porovnaní s hydrokortizónom. To sa zhoduje so silou relatívneho účinku perorálneho metylprednizolónu a hydrokortizónu.

Glukokortikoidy znižujú sekréciu ACTH, tvorbu endogénneho kortizónu a pri dlhodobej liečbe spôsobujú adrenokortikálnu atrofiu a insuficienciu. Po jednorazovej dávke 40 mg prednizolónu je sekrécia kortikotropínu inhibovaná približne na 36 hodín. Glukokortikoidy tiež ovplyvňujú metabolizmus uhľohydrátov, vápnika, vitamínu D, proteínov a lipidov. Na druhej strane metabolické účinky spôsobujú u pacientov užívajúcich metylprednizolón predispozíciu k hyperglykémii, osteoporóze, svalovej atrofii a dyslipidémii. Z dôvodu odlišného profilu účinku glukokortikoidy ovplyvňujú dokonca krvný tlak rovnako ako náladu a správanie.

Metylprednizolón má len slabý mineralokortikoidný účinok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Zistilo sa, že rozsah absorpcie voľného metylprednizolónu po intravenóznom a intramuskulárnom podaní je ekvivalentný a je významne vyšší než po perorálnom podaní metylprednizolónu vo forme perorálneho roztoku a tabliet.

Biologická dostupnosť perorálneho metylprednizolónu je zvyčajne > 80 %, no pri liečbe vysokými dávkami sa môže znížiť na 60 %. Maximálna koncentrácia metylprednizolónu sa dosahuje 1-2 hodiny po perorálnom podaní.

Distribúcia

Metylprednizolón sa značne distribuuje do tkanív, prechádza hematoencefalickou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka. Distribučný objem metylprednizolónu je 1-1,5 l/kg. Väzba metylprednizolónu na plazmatické proteíny u ľudí je približne 77 %.

Biotransformácia

Metylprednizolón sa v ľudskej pečeni metabolizuje na neaktívne metabolity. Ku metabolizmu v pečeni dochádza najmä prostredníctvom enzýmu CYP3A4.

Eliminácia

Klírens metylprednizolónu je v priemere 6,5 ml/kg/min a polčas 2,5 hodiny. Priemerný polčas eliminácie metylprednizolónu je v rozmedzí od 1,8 hodiny do 5,2 hodiny. Polčas protizápalového účinku je 18-36 hodín. Približne 5 % sa vylučuje do moču v nezmenenej forme.

Pri zlyhaní obličiek nie sú potrebné úpravy dávkovania. Metylprednizolón sa dá odstrániť hemodialýzou.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika metylprednizolónu je lineárna a nezávislá od cesty podávania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní na myšiach, potkanoch, králikoch a psoch pri intravenóznom, intraperitoneálnom, subkutánnom, intramuskulárnom a perorálnom podaní sa neodhalili žiadne neočakávané riziká. Toxicita pozorovaná pri štúdiách s opakovanými dávkami sa očakáva pri kontinuálnej expozícii exogénnym adrenokortikosteroidom.

Karcinogénny potenciál:

Dlhodobé štúdie na posúdenie karcinogénneho potenciálu u zvierat sa nerealizovali.

Mutagénny potenciál:

Nezistili sa žiadne dôkazy o potenciáli genetických a chromozómových mutácií pri testoch v limitovaných štúdiách uskutočňovaných na bakteriálnych a cicavčích bunkách.

Reprodukčná toxicita:

Kortikosteroidy spôsobili zníženie plodnosti, keď boli podávané potkanom.

Kortikosteroidy sa ukázali ako teratogénne u mnohých druhoch zvierat pokiaľ užívali dávky ekvivalentné k ľudským dávkam. V zvieracích reprodukčných štúdiách, glukokortikoidy ako metylprednizolón zapríčiňovali malformácie (rázštep podnebia, rázštep pery a kostrové malformácie) a vnútromaternicové spomalenie rastu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob
želatína
stearát horečnatý
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE nádoba na tablety, HDPE uzáver so závitom; 10, 20, 30, 50 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

4 mg tableta: 56/0012/10-S

16 mg tableta: 56/0013/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. januára 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. februára 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022