

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Депо-Медрол 40 mg/ml инжекционна супензия
Depo-Medrol 40 mg/ml suspension for injection

БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Хранка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Раз. №	20040381
Разрешение №	- 67182
БС/МА/МР.	25 -11- 2024
Съобщение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционна супензия съдържа 40 mg метилпреднизолонов ацетат (methylprednisolone acetate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна супензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

A. Интрамускулно Приложение

Депо-Медрол не е подходящ за лечение на остри животозастрашаващи състояния. Ако е необходим бърз хормонален ефект с максимална интензивност, е показано интравенозно приложение на високоразтворим метилпреднизолон натриев сукцинат.

Когато пероралната терапия не е възможна и количеството на активното вещество и лекарствената форма на продукта са подходящи за лечение на състоянието, интрамускулното приложение на Депо-Медрол е показан, както следва:

1. Ендокринни заболявания

- Първична или вторична адренокортикална недостатъчност (хидрокортизон или кортизон са лекарствата на първи избор; синтетични аналоги могат да бъдат използвани в комбинация с минералкортикоиди, където е приложимо; в ранна детска възраст добавянето на минералкортикоиди е от особено значение)
- Остра адренокортикална недостатъчност (хидрокортизон или кортизон са лекарствата на първи избор; може да е необходимо добавяне на минералкортикоиди, особено когато се използват синтетични аналоги)
- Вродена надбъбречна хиперплазия
- Хиперкалциемия във връзка с карцином
- Негноен тиреоидит

2. Ревматични заболявания

Като допълнително лечение за краткосрочно приложение (с цел преодоляване на остръ епизод или екзацербация) при:

- Посттравматичен остеоартрит
- Епикондилит
- Синовит при остеоартрит
- Остръ неспецифичен тендосиновит
- Ревматоиден артрит, включително ювенилен ревматоиден артрит (отделни случаи може да изискват нискодозова поддържаща терапия)



- Псориатичен артрит
- Остър подагрозен артрит
- Анкилозиращ спондилит
- Остър и подостър бурсит

3. Колагенози

По време на екзацербация или като поддържащо лечение при отделни случаи на:

- Системен лупус еритематодес
- Системен дерматомиозит (полимиозит)
- Остър ревматичен кардит

4. Кожни заболявания

- Пемфигус
- Булозен херпетiformен дерматит
- Тежка форма на еритема мултиформе (синдром на Stevens-Johnson)
- Тежка форма на себореен дерматит
- Ексфолиативен дерматит
- Микозис фунгоидес
- Тежък псориазис

5. Алергични състояния

Контрол на тежки или инвалидизиращи алергични състояния, неподатливи на адекватни опити за конвенционално лечение при:

- Бронхиална астма
- Реакции на свръхчувствителност към лекарства
- Контактен дерматит
- Уртикариални трансфузационни реакции
- Атопичен дерматит
- Остър неинфекциозен ларингеален едем (адреналин е лекарството на първи избор)
- Серумна болест

6. Очни заболявания

Тежки ости и хронични алергични и възпалителни процеси, засягащи окото, като:

- Херпес зостер офтальмикус
- Реакции на свръхчувствителност към лекарства
- Ирит, иридоциклит
- Възпаление на предния очен сегмент
- Хориоретинит
- Алергичен конюнктивит
- Дифузен заден увеит
- Алергични язви по корнеалния ръб
- Неврит на очния нерв
- Кератит

7. Гастроинтестинални заболявания

За преодоляване на критичен период на заболяването при:

- Улцерозен колит (системна терапия)
- Регионарен ентерит (системна терапия)



8. Респираторни заболявания

- Фулминантна или дисеминирана белодробна туберкулоза при съвместно приложение със съответна антитуберкулозна химиотерапия
- Симптоматична саркоидоза
- Берилиоза
- Синдром на Loeffler, неподатлив на лечение с други средства
- Аспирационен пневмонит

9. Хематологични заболявания

- Придобита (автоимуна) хемолитична анемия
- Еритробластопения (еритроцитна анемия)
- Вторична тромбоцитопения при възрастни
- Вродена (еритроидна) хипопластична анемия

10. Онкологични заболявания

За палиативно лечение на:

- Левкемии и лимфоми
- Остра левкемия при деца

11. Оточни състояния

- За индукция на диуреза или ремисия на протеинурията при нефрозен синдром, без уремия, от идиопатичен тип или дължащ се на лупус еритематодес

12. Други

- Туберкулозен менингит със субарахноидален блокаж или заплашващ блокаж при съвместно приложение със съответна антитуберкулозна химиотерапия
- Трихинелоза със засягане на нервната система или миокарда

Б. За вътреставно, околоставно, интрабурсално или мекотъканно приложение (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)

Депо-Медрол е показан като допълнителна терапия за краткосрочно приложение (за преодоляване на остръ епизод или екзацербация) при:

- Синовит при остеоартрит
- Епикондилит
- Ревматоиден артрит
- Остръ неспецифичен тендосиновит
- Остръ и подостър бурсит
- Посттравматичен остеоартрит
- Остръ подагрозен артрит

В. За интрапазийно приложение

Депо-Медрол е показан за интрапазийно приложение при следните състояния:

Келоиди, локализирани хипертрофични, инфильтративни, възпалителни лезии при:

- лихен планус, псoriатични плаки
- лупус еритематодес дискоидес
- некробиозис липоидика диабетикорум
- гранулома ануларе



- хроничен лихен симплекс (невродермит)
- алопеция ареата

Депо-Медрол може да бъде полезен при кистични тумори на апоневрозите или сухожилията (гангиони).

Г. За интракретално приложение

- Улцерозен колит

4.2 Дозировка и начин на приложение

Поради възможните физични несъвместимости, Депо-Медрол не трябва да бъде разреждан или смесван с други разтвори. Суспензиите за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на частици или обезцветяване преди приложение, винаги когато лекарството и опаковката позволяват това.

Приложение за постигане на локален ефект

Лечението с метилпреднизолонов ацетат не отменя необходимостта от прилагане на обичайните мерки. Въпреки че този метод на лечение ще облекчи симптоматиката, той в никакъв случай не води до излекуване и хормонът не въздейства върху причината за възпалението.

1. Ревматоиден артрит и остеоартрит

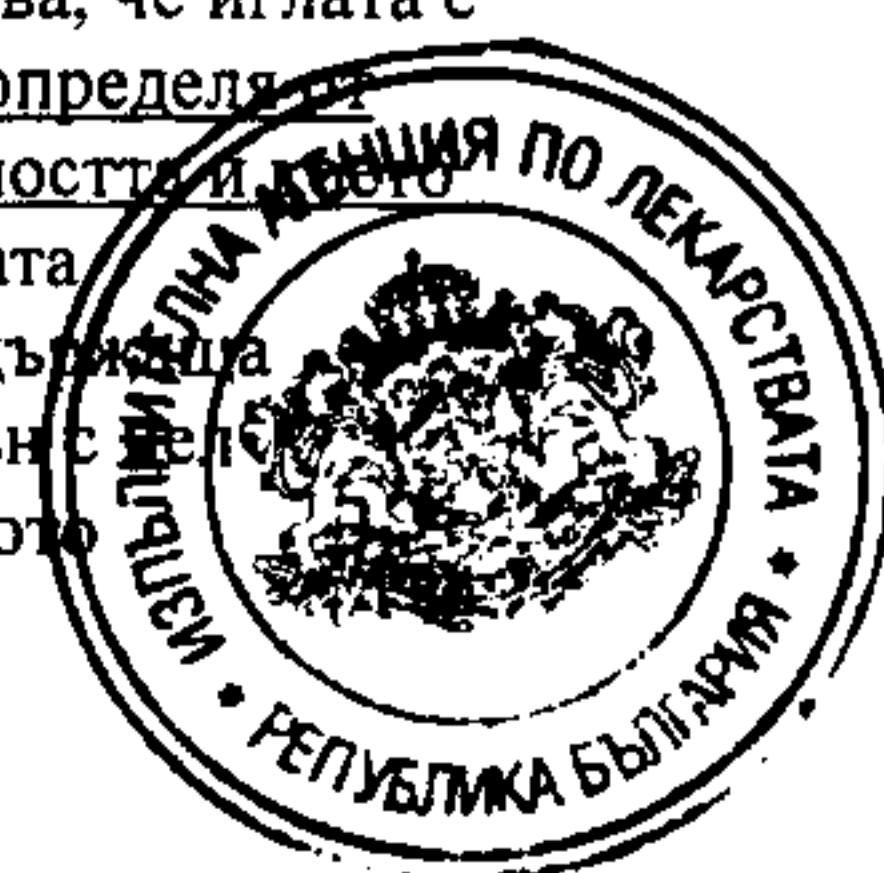
Дозата за вътреставно приложение зависи от размера на ставата и варира в зависимост от тежестта на състоянието при конкретния пациент. В хронични случаи инжекциите могат да бъдат повторени през интервали от една до пет или повече седмици, в зависимост от степента на облекчението, получено от първата инжекция.

Дозите в следващата таблица са ориентировъчни:

Таблица 1. Общо ръководство за дозиране

Размер на ставата	Пример	Диапазон на дозировката
Голяма	Коленни Глезенни Раменни	20-80 mg
Средна	Лакътни Гривнени	10-40 mg
Малка	Метакарпофалангеални Интерфалангеални Стерноклавикуларни Акромиоклавикуларни	4-10 mg

Процедура: Преди извършване на вътреставно инжектиране се препоръчва запознаване с анатомията на засегнатата става. За получаване на пълен противовъзпалителен ефект е важно инжекцията да се направи в синовиалното пространство. При спазване на същата стерилна техника, както при извършване на лумбална пункция, стерилна игла (съчленена със суha спринцовка) с дебелина от 20 до 24 G се вкарва бързо в синовиалната кухина. Инфильтрацията с прокайн е избирателна. Аспирацията само на няколко капки ставна течност доказва, че иглата е достигнала до ставното пространство. За всяка става мястото на инжектиране се определя мястото, където синовиалното пространство е разположено най-близо до повърхността и е свободно от големи кръвоносни съдове и нерви. Без да се сменя мястото на иглата аспирационната спринцовка се отстранява и се замества от втора спринцовка, съдържаща необходимото количество Депо-Медрол. След това буталото се изтегля леко навън с цел аспириране на синовиална течност и проверка дали иглата все още е в синовиалното



пространство. След инжектиране ставата се раздвижва внимателно няколко пъти с цел да бъде подпомогнато смесването на синовиалната течност със суспензията. Мястото се покрива с лека стериилна превръзка.

Подходящи места за вътреставно инжектиране са коленните, глезнените, гривнените, лакътните, раменните, фалангеалните и тазобедрените стави. Тъй като понякога проникването в тазобедрената става е затруднено, това налага да се вземат предпазни мерки за избягване на големите кръвоносни съдове в тази област. Неподходящи за инжектиране са стави, които са анатомично недостъпни, като тези на гръбначния стълб, и тези, които са лишени от синовиално пространство, като например сакроилиачните стави. Неуспешното лечение най-често се дължи на неуспешно проникване във вътреставното пространство. Безполезно или с незначителна полза е инжектирането в околните тъкани. Ако липсва ефект след инжектиране в синовиалните пространства, потвърдено чрез аспирация на течност, повторните инжекции обикновно са безполезни.

Локалното лечение не повлиява подлежащия болестен процес, поради което, винаги когато това е възможно, трябва да бъде прилагано комплексно лечение, включително физиотерапия и ортопедична корекция.

След вътреставно кортикоидно лечение трябва да се вземат мерки за избягване на прекалено натоварване на ставите, при които е постигнато симптоматично подобреие. Пренебрегването на тези мерки може да доведе до влошаване на състоянието на ставата, значително надхвърлящо благоприятните ефекти на стероидното лечение.

Нестабилни стави не трябва да бъдат инжектирани. Повторните вътреставни инжекции могат в някои случаи да доведат до нестабилност на ставата. В някои случаи е необходимо рентгеново проследяване с цел установяване на влошаване.

Ако преди инжектирането на Депо-Медрол се използва локален анестетик, листовката на анестетика трябва да се прочете внимателно и да бъдат спазвани всички предпазни мерки.

2. Бурсит

Полето около мястото на инжектиране се стерилизира и се анестезира с 1% разтвор на прокайн хидрохлорид. В бурсата се вкарва съчленена със суха спринцовка игла с дебелина от 20 до 24 G, след което се прави аспирация на течност. Иглата се оставя на място и аспирационната спринцовка се сменя с малка спринцовка, съдържаща необходимата доза. След инжектиране иглата се изтегля и на мястото се поставя лека превръзка.

3. Други: ганглион, тендинит, епикондилит

При лечение на състояния като тендинит или тендосиновит, трябва да се внимава, след прилагане на подходящ антисептик върху надлежащата кожа, суспензията да бъде инжектирана по-скоро във влагалището на сухожилието, отколкото в самото сухожилие. Сухожилието може да бъде палпирano лесно в изпъннато положение. При лечение на състояния като епикондилит зоната на най-изразена болезненост трябва да бъде маркирана точно и суспензията да се инфильтрира в очертаното поле. При ганглиони на сухожилните влагалища суспензията се инжектира директно в кистичното образувание. В много случаи еднократното инжектиране предизвиква забележимо намаляване на размера на кистичния тумор и може да доведе до изчезването му.

Дозата при лечение на различните заболявания на сухожилните и бурсални структури, изброени по-горе, зависи от конкретното състояние и варира от 4 до 30 mg. При рецидивиращи или хронични състояния може да са необходими повторни инжекции.

Трябва да бъдат спазвани обичайните мерки за стерилен при всяка инжекция.



4. Инжектиране за постигане на локален ефект при кожни заболявания

След почистване с подходящ антисептик, например 70% алкохол, 20 до 60 mg се инжектират в лезията. При големи лезии може да е необходимо разпределение на дозите, вариращи от 20 до 40 mg, в няколко инжекции на различни места. Трябва да се избяга инжектирането на твърде голямо количество, което предизвиква побеляване на кожата, последвано от образуване на малка круста. Обичайно се прилагат от една до четири инжекции през интервали, зависещи от вида на подлежащата на лечение лезия и продължителността на подобрението, предизвикано от първата инжекция.

Приложение за постигане на системен ефект

Дозата за интрамускулно приложение варира в зависимост от лекуваното състояние. Когато се търси продължителен ефект, седмичната доза се изчислява чрез умножаване на дневната перорална доза по 7 и се прилага под формата на еднократна интрамускулна инжекция.

Дозировката трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от тежестта на заболяването и терапевтичния отговор при конкретния пациент. При кърмачета и деца препоръчителната дозировка трябва да бъде съответно намалена, но се определя по-скоро от тежестта на състоянието, отколкото от стриктното съобразяване с възрастта или телесното тегло.

Хормоналното лечение представлява допълнение, а не заместител на конвенционалната терапия. Дозировката трябва да се намалява или спира постепенно, когато лекарството се прилага повече от няколко дни. Тежестта, прогнозата и очакваната продължителност на заболяването, както и реакцията на пациента към приложеното лечение, са основните фактори при определяне на дозировката. При настъпване на период на спонтанна ремисия в хода на хронично състояние, лечението трябва да бъде спряно. При продължително лечение са необходими редовни рутинни лабораторни изследвания, като общо изследване на урината, кръвна захар 2 часа след нахранване, измерване на кръвното налягане и телесното тегло и рентгенография на гръден киш. Желателно е рентгеново изследване на горната част на храносмилателния тракт при пациенти с анамнеза за язвена болест или значими диспептични оплаквания.

При пациенти с адреногенитален синдром е подходящо еднократно интрамускулно инжектиране на 40 mg на всеки две седмици. Като поддържащо лечение при пациенти с ревматоиден артрит, седмичната интрамускулна доза варира от 40 до 120 mg. Обичайната дозировка при пациенти с кожни лезии, които са получили подобреие от системно кортикоステроидно лечение, е 40 до 120 mg метилпреднизолонов ацетат, приложен интрамускулно веднъж седмично в продължение на една до четири седмици. При тежък оствър дерматит, причинен от отровен бръшлян, облекчението обикновено настъпва в рамките на 8 до 12 часа след интрамускулно приложение на еднократна доза от 80 до 120 mg. При хроничен контактен дерматит могат да се наложат повторни инжекции на интервали от 5 до 10 дни. При себореен дерматит подходящата седмична доза за контрол на състоянието е 80 mg.

При пациенти с астма след интрамускулно приложение на 80 до 120 mg облекчението може да настъпи в рамките на 6 до 48 часа и продължава от няколко дни до две седмици.

Ако състоянието, за което се провежда лечение, е съпроводено от прояви на стрес, дозировката на суспензията трябва да бъде повишена. При необходимост от бърз хормонален ефект с максимална интензивност е показано интравенозно приложение на високоразтворим метилпреднизолон натриев сукцинат.

Интракретално приложение

Депо-Медрол в дози от 40 до 120 mg, приложени под формата на ретенционни клизми или инфузия от три до седем пъти седмично за период от две или повече седмици, е полезно допълнение към лечението при някои пациенти с улцерозен колит. При много пациенти се постига контрол с 40 mg Депо-Медрол, разтворен в 30 до 300 ml вода, в зависимост от състоянието.



на засягане на възпалената мукоза на дебелото черво. Необходимо е, разбира се, съчетаване с други общоприети мерки.

Педиатрична популация

За кърмачета и деца дозировката може да бъде намалена, но трябва да се съобрази по-скоро с тежестта на състоянието и отговора на пациента, отколкото с възрастта или теглото.

4.3 Противопоказания

Депо-Медрол е противопоказан:

- при пациенти със системни гъбични инфекции
- при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- за употреба чрез интратекално приложение
- за употреба чрез епидурално приложение
- за употреба чрез интравенозно приложение.

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикоステроиди.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този продукт не е подходящ за многократна употреба. След приложение на необходимата доза останалата част от суспензията трябва да бъде изхвърлена.

Кортикоидните кристали потискат възпалителните реакции в дермата, но присъствието им там може да предизвика дезинтеграция на клетъчните елементи и физикохимични промени в основната субстанция на съединителната тъкан. Рядко възникващите в резултат на това кожни и/или подкожни промени може да доведат до образуване на вдълбнатини по кожата на мястото на инжектиране. Степента на изразеност на тази реакция варира в зависимост от количеството на инжектирания кортикостеоиди. Регенерацията обикновено е пълна и настъпва в рамките на няколко месеца или след като всички кортикоидни кристали се абсорбираат.

За да се намали до минимум рисъкът от атрофия на кожата и подкожната тъкан, е необходимо да се вземат мерки да не бъдат надхвърляни препоръчителните инжекционни дози. Винаги когато това е възможно, трябва да се прилагат многократни малки по обем инжекции в областта на лезията. Техниката на вътреставно и интрамускулно инжектиране трябва да включва предпазни мерки за избягване на инжектиране или преминаване на лекарството в дермата. Трябва да се избягва инжектирането в делтоидния мускул поради високата честота на подкожна атрофия.

Депо-Медрол не трябва да бъде приложен по никакви други пътища освен тези, изброени в точка 4.1. Изключително важно е по време на приложението на Депо-Медрол да се използва подходяща техника и да се подходи внимателно, за да се осигури правилно поставяне на лекарството.

Има съобщения за тежки медицински събития във връзка с интратекалния/епидуралния път на въвеждане (вж. точка 4.8). Трябва да се вземат подходящи мерки за избягване на вътресъдово инжектиране.



Общи предупреждения и предпазни мерки

Следните допълнителни предпазни мерки се отнасят към кортикоステроидите за парентерално приложение:

Интрасиновиалното инжектиране на кортикоステроид може да предизвика както системни, така и локални ефекти.

Необходимо е съответно изследване на вътреставната течност, за да се изключи септичен процес.

Значителното засилване на болката, придружено от локално подуване, допълнително ограничаване на движенията на ставата, фебрилитет и общо неразположение насочват към септичен артрит. При настъпване на това усложнение и потвърждаване на диагнозата ęепсис трябва да бъде назначено адекватно антимикробно лечение.

Локалното инжектиране на стероид в стави с предшестваща инфекция трябва да се избягва.

Кортикоステроидите не трябва да бъдат инжектирани в нестабилни стави.

Необходима е стерилна техника за избягване на инфекции или контаминация.

Трябва да се има предвид по-бавното ниво на абсорбция при интрамускулно приложение.

Имуносупресивни ефекти/повишена чувствителност към инфекции

Кортикоステроидите могат да увеличат чувствителността спрямо инфекции, да маскират някои белези на инфекция и в хода на приложението им е възможна поява на нови инфекции. При употреба на кортикоステроидите съществува рисък от намаляване на резистентността на организма и невъзможност за ограничаване на инфекцията. Употреба на кортикоステроиди като монотерапия или в комбинация с други имуносупресивни средства, които засягат клетъчния имунитет, хуморалния имунитет или функцията на неутрофилите, може да е свързана с появата на инфекции от всякакви патогени, включително вирусни, бактериални, микотични, протозойни или хелминтни организми, с всякаква телесна локализация. Тези инфекции могат да бъдат леки, но могат да бъдат тежки и понякога фатални. С увеличаване на дозата на кортикоステроидите честотата на инфекциозните усложнения също нараства.

При наличие на остра инфекция кортикоステроидите не трябва да се прилагат вътреставно, интрабурсално или вътресухожилно за постигане на локален ефект.

Индивиди, приемащи лекарства, които потискат имунната система, са по-чувствителни към инфекции от здравите индивиди. Например варицела и морбили могат да имат по-тежки и дори фатални последствия при деца без имунитет или при възрастни на кортикоステроиди.

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикоステроиди. Убити или инактивирани ваксини могат да бъдат прилагани при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикоステроиди; отговорът обаче към такива ваксини може да бъде намален. Показаните имунизации могат да бъдат направени при пациенти, получаващи кортикоステроиди в дози по-малки от имуносупресивните.

Употребата на кортикоステроиди при активна туберкулоза трябва да бъде ограничена до случаите на фулминантна или дисеминирана туберкулоза, при които кортикоステроидите прилагат за овладяване на болестния процес съвместно с подходящи антитуберкулозни средства.



При показания за кортикоステроиди при пациенти с латентна туберкулоза или туберкулинова реактивност е необходимо внимателно проследяване, тъй като може да настъпи реактивиране на заболяването. При продължително кортикоสเตроидно лечение тези пациенти трябва да получават химиопрофилактика.

При пациенти, получаващи кортикоステроидна терапия са съобщавани случаи на сарком на Kaposi. Спирането на кортикоステроидите може да доведе до клинична ремисия.

Ролята на кортикоステроидите при септичен шок е противоречива, като ранните проучвания съобщават както за благоприятни, така и за неблагоприятни ефекти. По-скорошни данни предполагат, че допълващата терапия с кортикоステроиди е благоприятна за пациенти с настъпил септичен шок, при които е наблюдавана надбъбречна недостатъчност. Въпреки това рутинната им употреба при септичен шок не е препоръчителна. Систематизиран обзор върху прилагането на кратък курс с високи дози кортикоステроиди не подкрепя употребата им. Въпреки това мета-анализи и обзор на данните предполагат, че по-дълги курсове (5-11 дни) с кортикоステроиди в ниски дози могат да понижат смъртността, особено при пациенти със зависим от вазопресори септичен шок.

Ефекти върху имунната система

Могат да настъпят алергични реакции. Поради това, че са наблюдавани редки случаи на кожни реакции и анафилактични/анафилактоидни реакции при пациенти, получаващи кортикоステроидно лечение, трябва да бъдат предприети съответните предлазни мерки преди приложение, особено когато пациентът е с анамнеза за алергия към някое лекарство.

Ендокринни ефекти

При пациенти на кортикоステроидно лечение, подложени на необичаен стрес, е показано повишаване на дозата на бързодействащите кортикоステроиди преди, по време и след стресовата ситуация.

Прилагането на фармакологични дози кортикоステроиди за по-продължителни периоди може да доведе до супресия на хипоталамо-питуитарно-адреналната система (вторична адренокортикална недостатъчност). Степента и продължителността на предизвиканата адренокортикална недостатъчност може да варира при отделните пациенти и зависи от дозата, честотата, времето на прилагане и продължителността на глюокортикоидната терапия. Този ефект може да бъде намален, ако се прилага алтернираща терапия през ден.

В допълнение, при рязко спиране на лечението с глюокортикоиди може да настъпи остра надбъбречна недостатъчност с фатален край.

Следователно лекарствено индуцираната вторична адренокортикална недостатъчност може да бъде намалена чрез постепенно намаляване на дозата. Този тип относителна недостатъчност може да персистира в продължение на месеци след спиране на лечението. По тази причина хормоналната терапия трябва да бъде възстановена при появата на каквато и да е стресова ситуация.

След рязко прекратяване на глюокортикоидите може да се появи стероиден синдром на „отнемане”, който изглежда не е свързан с адренокортикалната недостатъчност. Този синдром включва симптоми като анорексия, гадене, повръщане, сънливост, главоболие, треска, болка в ставите, десквамация, миалгия, загуба на тегло и/или хипотония. Предполага се, че тези ефекти се дължат по-скоро на внезапна промяна в глюокортикоидната концентрация, отколкото на ниски кортикоステроидни нива.

Глюокортикоидите могат да причинят или да влошат синдром на Къшинг. Причината трябва да се избягват при пациенти с болест на Къшинг.



При пациентите с хипотиреоидизъм се наблюдава повишен ефект на кортикоステроидите.

При пациенти с хипертиреоидизъм и с хипокалиемия, индуцирана от метилпреднизолон, може да се появи тиреотоксична периодична парализа (ТПП).

При пациенти, лекувани с метилпреднизолон, и с признаки или симптоми на мускулна слабост, особено при такива с хипертиреоидизъм, трябва да се подозира ТПП.

При съмнение за ТПП незабавно трябва да се започне проследяване на нивата на калий в кръвта и подходящо лечение, за да се гарантира възстановяване на нормалните нива на калий в кръвта.

Метаболизъм и хранене

Кортикоステроидите, включително метилпреднизолон, могат да увеличат кръвната захар, да влошат съществуващ диабет и да направят пациентите, подложени на по-продължителна кортикоステроидна терапия, по-податливи към захарен диабет.

Психични ефекти

При употребата на кортикоステроиди могат да се появят психични нарушения, вариращи от евфория, безсъние, промени в настроението, промени в личността и тежка депресия до чисто психотични прояви. Също така кортикоステроидите могат да влошат съществуваща емоционална нестабилност или склонност към психоза.

При употребата на системни стероиди могат да настъпят потенциално тежки психични нежелани лекарствени реакции. Симптомите обикновено се появяват в рамките на няколко дни или седмици след започване на лечението. Повечето реакции отшумяват или след понижаване на дозата или след прекратяване на лечението, въпреки че може да е необходимо специфично лечение.

При прекратяване на лечението с кортикоステроиди се съобщава за психологични ефекти; честотата на тези реакции е неизвестна. Пациентите/грижещи се за тях трябва да бъдат окуражавани да търсят медицинска помощ при появя на психична симптоматика, особено при подозрения за депресивни състояния или суицидни мисли. На пациентите/грижещи се за тях трябва да бъде обърнато внимание за възможни психични нарушения, които могат да се появят или по време, или веднага след понижаване на дозата/спиране на терапията със системни кортикоステроиди.

Ефекти върху нервната система

Кортикоステроидите трябва да се използват с повищено внимание при пациенти с гърчове.

Кортикоステроидите трябва да се използват с повищено внимание при пациенти с миастения гравис (вж. също информацията за миопатия в раздела за мускулно-скелетни ефекти).

Има съобщения за епидурална липоматоза при пациенти, приемащи кортикоステроиди, обикновено при продължителна употреба във високи дози.

Очни ефекти

При системно и локално приложение на кортикоステроиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офтамолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катараракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално приложение на кортикоステроиди. Централната серозна хориоретинопатия може да доведе до отлепване на ретината.



Продължителната употреба на кортикоиди може да доведе до задни суб capsуларни катаракти и ядрени катаракти (особено при деца), езофталм или повищено вътречно налягане, което може да доведе до глаукома с възможно увреждане на зрителните нерви и може да улесни възникването на вторични очни инфекции, причинени от гъбички или вируси.

Кортикоидите трябва да бъдат използвани внимателно при пациенти с очна инфекция с херпес симплекс поради възможна перфорация на корнеята.

Сърдечни ефекти

Нежеланите реакции на глюокортикоидите върху сърдечно-съдовата система, като дислипидемия и хипертония при прилагане на високи дози и продължителен курс на лечение могат да предразположат пациентите със съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори към допълнителни сърдечно-съдови нежелани реакции. Съответно прилагането на кортикоиди трябва да става внимателно при такива пациенти и е необходимо да се насочи вниманието към модифицирането на риска и допълнително проследяване на сърдечната функция, ако е необходимо.

Системни кортикоиди трябва да се използват с повищено внимание и само ако това е абсолютно необходимо в случаи на застойна сърдечна недостатъчност.

Съдови ефекти

Съобщава се за поява на тромбоза, включително венозен тромбоемболизъм, при лечение с кортикоиди. По тази причина кортикоидите трябва да се използват с повищено внимание при пациенти, които имат или може да са предразположени към тромбоемболични нарушения.

Кортикоидите трябва да се прилагат с внимание при пациенти с хипертония.

Стомашно-чревни ефекти

Високи дози кортикоиди могат да предизвикат оствър панкреатит.

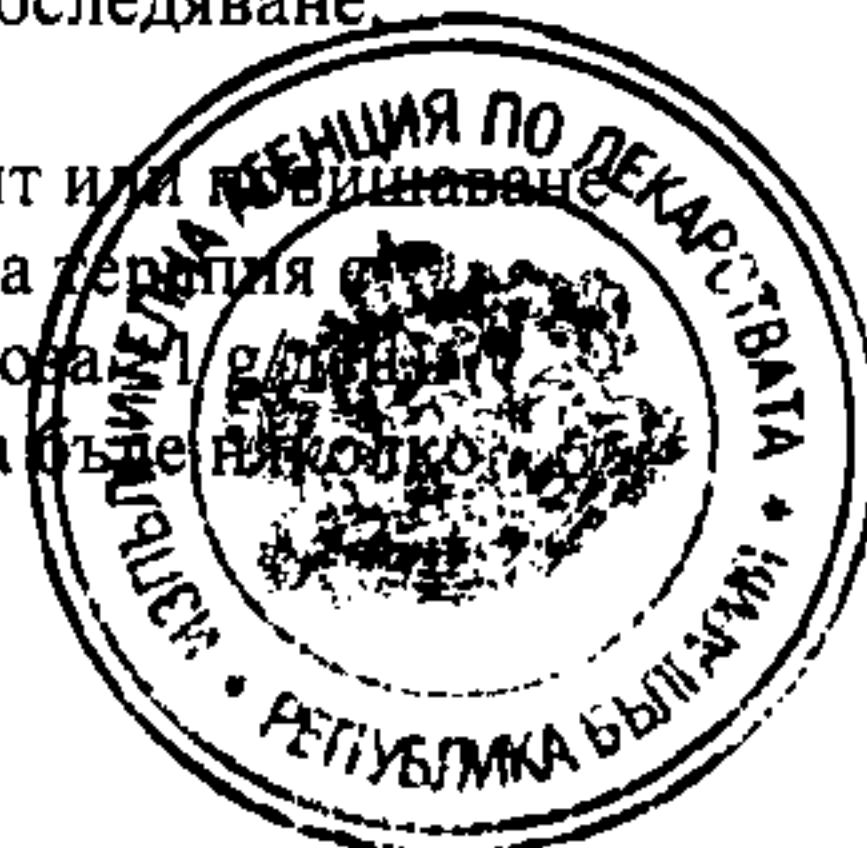
Няма универсален консенсус дали кортикоидите сами по себе си предизвикват пептичните язви, установявани по време на лечението; въпреки това глюокортикоидната терапия може да маскира симптомите на пептична язва, така че перфорация или кръвоизлив могат да настъпят без значима болка. Глюокортикоидната терапия може да маскира перитонит или други признания и симптоми, свързани със стомашно-чревни нарушения, като перфорация, обструкция или панкреатит. При комбиниране с НСПВС рискът от развитие на стомашно-чревни язви се увеличава.

Кортикоидите трябва да бъдат използвани с повищено внимание при неспецифичен улцерозен колит, ако съществува вероятност за застрашаваща перфорация, абсцес или друг вид пиогенна инфекция. Повищено внимание е необходимо при дивертикулит, скорошни чревни анастомози, активна или латентна пептична язва, когато стероиди се използват като основно или допълнително лечение.

Хепатобилиарни ефекти

Има съобщения за хепатобилиарни нарушения, които могат да бъдат обратими след преустановяване на терапията. По тази причина е необходимо съответно проследяване.

Свързано с лекарството чернодробно увреждане, включително оствър хепатит или повишаване на чернодробните ензими, може да възникне в резултат на циклична пулсова терапия с метилпреднизолон за интравенозно приложение (обикновено при начална доза 1 г/денонощие). Съобщават се редки случаи на хепатотоксичност. Времето до поява може да бъде няколко дни.



седмици или по-дълго. В мнозинството от съобщаваните случаи се наблюдава отшумяване на нежеланите събития след спиране на лечението. По тази причина е необходимо съответно проследяване.

Мускулно-скелетни ефекти

Съобщава се за остра миопатия при употреба на високи дози кортикостероиди, настъпваща най-често при пациенти с разстройства на невромускулната трансмисия (напр. миастения гравис) или при пациенти, получаващи едновременно лечение с антихолинергични средства, като невромускулни блокери (напр. панкурониум). Тази остра миопатия е генерализирана, може да включи очната и дихателна мускулатура и да доведе до квадрипареза. Може да настъпи повишение на креатинкиназата. Клиничното подобреие или възстановяване след спиране на кортикостероидите може да изиска седмици или години.

Остеопорозата е честа, но рядко разпознавана нежелана реакция, свързана с дългосрочната употреба на високи дози глюкокортикостероиди.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Необходимо е повищено внимание при пациентите със системна склероза, тъй като се наблюдава повищена честота на склеродермична бъбречна криза при лечение с кортикостероиди, включително метилпреднизолон.

Кортикостероидите трябва да се прилагат с внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Изследвания

Средни и високи дози хидрокортизон или кортизон могат да причинят повишаване на кръвното налягане, задръжка на сол и вода и повищена екскреция на калий. Тези ефекти е по-малко вероятно да настъпят при синтетичните производни, освен в случаите, в които се прилагат високи дози. Може да се наложи ограничаване на приема на сол и заместителен прием на калий. Всички кортикостероиди повишават екскрецията на калций.

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Системните кортикостероиди не са показани и следователно не трябва да се използват за лечение на травматично мозъчно нараняване. Едно многоцентрово проучване е установило повищена смъртност на 2рата седмица и бтия месец след нараняване при пациенти, на които е приложен метилпреднизолон натриев сукцинат, в сравнение с плацебо. Не е установена причинно-следствена връзка с лечението с метилпреднизолон натриев сукцинат.

Други

Тъй като усложненията от лечението с глюкокортикоиди са зависими от големината на дозата и продължителността на лечението, за всеки отделен случай въз основа на отношението полза/рисък трябва да се вземе решение за дозата и продължителността на терапията, както и дали да се използва ежедневна или алтернираща терапия.

Едновременното приложение с CYP3A инхибитори, включително кобицистат-съдържащи продукти, се очаква да повиши риска от системни нежелани реакции. Такава комбинация трябва да се избягва, освен ако ползата надхвърля повишенния риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, при което пациентите трябва да бъдат проследявани за системни кортикостероидни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Аспирин и нестероидни противовъзпалителни средства трябва да се прилагат внимателно съчетание с кортикостероиди.



Съобщава се за феохромоцитомна криза след приложение на системни кортикоステроиди, която може да бъде фатална. Кортикоステроиди трябва да се прилагат на пациенти с подозиран или установен феохромоцитом само след съответна оценка на съотношението риск/полза.

По време на постмаркетинговия опит има съобщения за синдром на туморен лизис (TLS) при пациенти със злокачествени заболявания, включително хематологични злокачествени заболявания и солидни тумори, след употребата на системни кортикоステроиди самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Пациенти с висок риск от TLS, като пациенти с тумори, които имат висока степен на пролиферация, с висок туморен товар и висока чувствителност към цитотоксични средства, трябва да се наблюдават внимателно и трябва да се вземат подходящи предпазни мерки.

Педиатрична популация

Растежът и развитието на кърмачета и деца, подложени на продължителна кортикоステроидна терапия трябва да се проследяват внимателно. Съществува опасност от потискане на растежа при деца, получаващи продължително глюокортикоидно лечение в дневна доза, разделена в няколко приема. Прилагането на такава схема трябва да бъде ограничено до случаите с най-тежки показания.

Кърмачета и деца на продължителна кортикоステроидна терапия са с особено висок риск от повищено вътречерепно налягане.

Високи дози кортикоステроиди могат да доведат до панкреатит при деца.

Депо-Медрол съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Метилпреднизолон е субстрат на цитохром P450 ензимната система (CYP) и основно се метаболизира чрез CYP3A ензимите. CYP3A4 е доминиращият ензим от най-многобройната CYP подгрупа в черния дроб на възрастни хора. Той катализира б β -хидроксилирането на стероидите, основният метаболитен етап във фаза I, както за ендогенните, така и за синтетичните кортикоステроиди. Много други субстанции също са субстрати на CYP3A4, като за някои от тях (както и други лекарства) е установено, че променят глюокортикоидния метаболизъм чрез индукция или инхибиране на CYP3A4 ензима (таблица 2).

CYP3A4 инхибитори – лекарствата, които инхибират CYP3A4 активността, обикновено понижават чернодробния клирънс и повишават плазмената концентрация на лекарствата субстрати на CYP3A4, като например метилпреднизолон. В присъствието на CYP3A4 инхибитор, може да е необходимо титриране на дозировката на метилпреднизолон, за да се избегне стероидна токсичност (таблица 2).

CYP3A4 индуктори – лекарствата, индуциращи активността на CYP3A4 обикновено повишават чернодробния клирънс, което има като резултат понижени плазмени концентрации на лекарствата субстрати на CYP3A4. Съвместното прилагане може да изиска повишаване на дозировката на метилпреднизолон, за да се постигне желания резултат (таблица 2).

CYP3A4 субстрати – в присъствието на друг субстрат на CYP3A4, чернодробния клирънс на метилпреднизолон може да бъде повлиян, като това налага необходимите корекции в дозировката. Възможно е нежеланите събития, свързани със самостоятелната употреба на двете лекарства, да е по-вероятно да настъпят при съвместното им приложение (таблица 2).

Ефекти, които не са медиирани от CYP3A4 – други взаимодействия и ефекти, които частично са медиирани от CYP3A4, но са повлияни от метилпреднизолон са описани в таблица 2 по-долу.



Таблица 2: Важни лекарствени взаимодействия или ефекти с метилпреднизолон

Лекарствен клас или тип - Лекарство или Субстанция	Взаимодействие или ефект
Антибактериални продукти - Изониазид	CYP3A4 инхибитор. В допълнение метилпреднизолон може да увеличи степента на ацетилиране и клирънс на изониазид.
Антибиотици, противотуберкулозни продукти - Рифампицин	CYP3A4 индуктор
Антикоагуланти (перорални)	Ефектът на метилпреднизолон върху пероралните антикоагуланти е вариабилен. Има съобщения за засилени, както и за отслабени ефекти на антикоагулантите при едновременното прилагане с кортикоステроиди. По тази причина коагулационните показатели трябва да бъдат проследявани, за да се поддържат желаните антикоагулантни ефекти.
Антиконвулсанти - Карbamазепин	CYP3A4 индуктор (и субстрат)
Антиконвулсанти - Фенобарбитал - Фенитоин	CYP3A4 индуктор
Антихолинергични продукти - Невромускулни блокери	Кортикоステроидите могат да повлият ефектите на антихолинергичните продукти. 1) При едновременното прилагане на високи дози кортикоステроиди и антихолинергични продукти, като например невромускулни блокери, се съобщава за случаи на остра миопатия. (за допълнителна информация вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Мускулно-скелетни ефекти). 2) При пациенти, приемащи кортикоステроиди, се наблюдава антагонизъм на невромускулно блокиращите ефекти на панкуроний и векуроний. Това взаимодействие може да се очаква при всички компетитивни невромускулни блокери.
Антихолинестеразни продукти	Стероидите може да отслабят ефектите на антихолинестеразните средства при миастения гравис.
Антидиабетни продукти	Кортикоステроидите могат да повишат кръвната захар и по тази причина може да се наложи корекция в дозата на антидиабетните лекарства.
Антиеметики - Апрепитант - Фосапрепитант	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Противогъбични - Итраконазол - Кетоконазол	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Противовирусни - HIV-протеазни инхибитори	CYP3A4 инхибитори (и субстрати) 1) Протеазни инхибитори, като индинавир и ритонавир, могат да повишат плазмените концентрации на кортикоステроидите. 2) Кортикоステроидите може да индуцират метаболизма на HIV-протеазните инхибитори, което да доведе до понижени плазмени концентрации.
Фармакокинетични енхансери - Кобицистат	CYP3A4 инхибитори
Ароматазни инхибитори - Аминоглутетимид	Аминоглутетимид-индуцираната надбъречна зупредка може да утежни ендокринните промени, предизвикани от продължително лечение с глюкокортикоиди.



Лекарствен клас или тип - Лекарство или Субстанция	Взаимодействие или ефект
Блокери на калциевите канали - Дилтиазем	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Контрацептиви (перорални) - Етинилестрадиол/ норетиндрон	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
- Сок от грейпфрут	CYP3A4 инхибитор
Имуносупресори - Циклоспорин	CYP3A4 инхибитор (и субстрат) 1) Взаимно инхибиране на метаболизма настъпва при едновременно прилагане на циклоспорин и метилпреднизолон, като това може да повиши плазмените концентрации на всяко едно поотделно или на двете лекарства заедно. По тази причина е възможно нежеланите събития, свързани с прилагането на всяко от лекарствата по отделно, да е по-вероятно да настъпят при едновременното им приложение. 2) При едновременното прилагане на метилпреднизолон и циклоспорин има съобщения за гърчове.
Имуносупресори - Циклофосфамид - Таксол	CYP3A4 субстрат
Макролиди - Кларитромицин - Еритромицин	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Макролиди - Тролеандомицин	CYP3A4 инхибитор
НСПВС (нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства) - високи дози аспирин (ацетилсалицилова киселина)	1) Може да се повиши рисъкът от стомашно-чревно кървене и улцерации при едновременно прилагане на кортикоステроиди и НСПВС. 2) Метилпреднизолон може да повиши клирънса на високи дози аспирин, което може да доведе до понижени серумни нива на салицилатите. Спирането на лечението с метилпреднизолон може да предизвика повишени серумни нива на салицилатите, което би могло да доведе до повишен рисък от салицилатна токсичност.
Продукти, намаляващи количеството на калия	При едновременно прилагане на кортикостеоиди с продукти, намаляващи количеството на калия (напр. диуретици), е необходимо пациентите да се проследяват внимателно за развитие на хипокалиемия. Рисъкът от хипокалиемия е повишен също така и при едновременно прилагане на кортикостеоиди с амфотерицин Б, ксантан и бета2-агонисти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Някои проучвания при животни са показвали, че приложени върху майчиния организъм кортикостеоидите могат да предизвикат малформации на плода. Въпреки това, когато са давани на бременни жени кортикостеоидите изглежда не предизвикват вродени аномалии. Тъй като не са провеждани съответни репродуктивни проучвания с метилпреднизолонов ацетат при хора, този лекарствен продукт трябва да се използва по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза/рисък за майката и за плода.

Кортикостеоидите преминават лесно през плацентата. Едно ретроспективно проучване открива повищена честота на случаи на новородени с ниско за гестационната възраст



родени от майки, приемали кортикоステоиди. При хора рисъкът от ниско родилно тегло изглежда е дозозависим и може да бъде сведен до минимум чрез прилагане на по-ниски дози кортикоステоиди.

Дети, родени от майки, които са приемали големи дози кортикоステоиди по време на бременността, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и изследвани за белези на надбъречна недостатъчност, въпреки че неонаталната надбъречна недостатъчност се среща рядко при новородени, които са били изложени на кортикоステоиди *in utero*.

Наблюдавани са катаракти при кърмачета, родени от майки, които са били лекувани продължително време с кортикоステоиди по време на бременността.

Няма известни ефекти на кортикоステоидите върху родовата дейност или изгонването на плода.

Кърмене

Кортикоステоидите се екскретират в майчиното мляко.

Кортикоステоидите, проникнали в кърмата, могат да потиснат растежа и да нарушият ендогенната продукция на глюокортикоиди при кърмачета. Този лекарствен продукт трябва да се използва по време на кърмене само след внимателна оценка на съотношението полза/рисък за майката и за кърмачето.

Фертилитет

Има данни от проучвания при животни, показващи, че кортикоステоидите увреждат фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на кортикоステоидите върху способността за шофиране или работа с машини не е систематично проучен. След лечение с кортикоステоиди са възможни нежелани реакции, като замаяност, световъртеж, зрителни нарушения и умора. Ако са засегнати, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са съобщавани при долупосочените противопоказани пътища на въвеждане: интратекално/епидурално: арахноидит, функционално стомашно-чревно нарушение/нарушена функция на пикочния мехур, главоболие, менингит, парапареза/параплегия, гърчове, сетивни нарушения. Честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфекстации	Опортунистична инфекция, инфекция, перитонит [#] , инфекция на мястото на инжектиране
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитоза
Нарушения на имунната система	Лекарствена свръхчувствителност, анафилактична реакция, анафилактоидна реакция
Нарушения на ендокринната система	Къшингоид, хипоталамо-хипофизна-надбъречна супресия, стероиден синдром на отнемане



Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на метаболизма и храненето	Метаболитна ацидоза, епидурална липоматоза, задръжка на натрий, задръжка на течности, хипокалиемична алкалоза, дислипидемия, нарушен глюкозен толеранс, повишена нужда от инсулин (или перорални хипогликемични средства при диабетици), липоматоза, повишен апетит (който може да доведе до наддаване на тегло)
Психични нарушения	Афективно разстройство (включително депресия, еуфория, афективна лабилност, лекарствена зависимост, суицидни мисли), психотично разстройство (включително мания, делюзии, халюцинации и шизофрения), ментално разстройство, личностни промени, объркване, тревожност, промени в настроението, абнормно поведение, безсъние, раздразнителност
Нарушения на нервната система	Повищено вътречерепно налягане (с оток на папилата [доброкачествена интракраниална хипертония]), гърчове, амнезия, когнитивно нарушение, замаяност, главоболие
Нарушения на очите	Хориоретинопатия, слепота [†] , катаракта, глаукома, екзофталм, замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
Нарушения на ухoto и лабиринта	Вертиго
Сърдечни нарушения	Застойна сърдечна недостатъчност (при предразположени пациенти)
Съдови нарушения	Тромботични инциденти, хипертония, хипотония, зачеряване
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения	Белодробен емболизъм, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	Пептична язва (с възможна перфорация на пептична язва и кръвоизлив от пептична язва), чревна перфорация, стомашен кръвоизлив, панкреатит, улцерозен езофагит, езофагит, подуване на корема, коремна болка, диария, диспепсия, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит, повишаване на чернодробните ензими (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиоедем, хирзутизъм, петехии, екхимоза, кожна атрофия, еритема, хиперхидроза, стрии по кожата, обрив, сърбеж, уртикария, акне, кожна хиперпигментация, кожна хипопигментация
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост, миалгия, миопатия, мускулна атрофия, остеопороза, остеонекроза, патологична фрактура, невропатна артропатия, артралгия, забавяне на растежа, обостряне на болка след инжектиране (след интраартикуларни, периартикуларни и инжекции в сухожилните обвивки)*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нередовна менструация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Стерилен абсцес, нарушен заздравяване на рани, периферен оток, умора, неразположение, реакция на мястото на инжектиране
Изследвания	Повищено вътречно налягане, понижен въглехидратен толеранс, понижен калий в кръвта, повишен калций в урината, повишени стойности на алкална фосфатаза в кръвта, повишиха потискане на реакцията към кожни тестове*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Спинална компресионна фрактура, руптура на сухожилия*



Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
† Редки случаи на слепота, свързани с интракраниална терапия около лицето и главата.	
* Не е предпочитан MedDRA термин.	
# Перитонитът може да бъде първи признак или симптом на стомашно-чревно нарушение, като перфорация, обструкция или панкреатит (вж. точка 4.4).	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма клиничен синдром, съответстващ на остро предозиране с метилпреднизолонов ацетат.

Има редки съобщения за остра токсичност и/или смърт след предозиране с кортикоステроиди. Няма специфичен антидот в случай на предозиране; лечението е поддържащо и симптоматично.

Метилпреднизолон подлежи на хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кортикостероиди за системно приложение, Глюокортикоиди, АТС код: H02AB04

Метилпреднизолоновият ацетат е мощен противовъзпалителен стероид. Той има по-силно действие от преднизолона и по-слаба тенденция в сравнение с преднизолона да индуцира задържка на натрий и вода.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Едно вътрешно фирмено проучване при осем доброволци определя фармакокинетиката на еднократна интрамускулна доза метилпреднизолонов ацетат от 40 mg. Средната стойност на индивидуалните пикови концентрации е $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, средната стойност на индивидуалните пикови времена е $7,25 \pm 1,04$ часа, а средната площ под кривата (AUC) е $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml x часа (Ден 1-21).

Разпределение

Метилпреднизолон се разпределя широко в тъканите, преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата. Привидният обем на разпределение е около 1,4 l/kg. Свързването с плазмените протеини на метилпреднизолон при хора е приблизително 77%.

Биотрансформация

При хора метилпреднизолонът се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, като главните са 20α -хидроксиметилпреднизолон и 20β -хидроксиметилпреднизолон. Чернодробният метаболизъм се извършва основно от CYP3A4. (За списъка с лекарствени взаимодействия, основани на CYP3A4 медиирания метаболизъм, вижте точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).



Метилпреднизолон, както много субстрати на CYP3A4, може да бъде и субстрат на АТР-свързващия участък (ABC) на транспортния протеин р-гликопротеин, повлияващ разпределението в тъканите и взаимодействията с други лекарства.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот за общия метилпреднизолон е в рамките на 1,8 до 5,2 часа.

Общий клиренс е приблизително 5 до 6 ml/min/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност при многократно приложение не са установени неочеквани рискове. Токсичните реакции, наблюдавани в проучванията с многократно приложение са тези, които се очаква да се проявят след продължителна експозиция на езогенни адренокортикални стероиди.

Карциногенност

Формално метилпреднизолон не е изследван в проучвания за карциногенност при гризачи. Резултатите, които са получени с други глюокортикоиди, изпитвани за карциногенност при мишки и плъхове, са вариабилни. Въпреки това публикуваните данни показват, че няколко свързани глюокортикоиди, включително будезонид, преднизолон и триамцинолов ацетонид, могат да повишат честотата на появя на хепатоцелуларни аденоми и карциноми след перорално приложение в питейната вода на мъжки плъхове. Тези туморогенни ефекти се проявяват при дози, които са по-ниски от типичните клинични дози на база mg/m².

Мутагенност

Формално метилпреднизолон не е изследван за генотоксичност. Въпреки това метилпреднизолоновият сулфонат, който е структурно подобен на метилпреднизолон, не е бил мутагенен със или без метаболитна активация в *Salmonella typhimurium* при 250 до 2 000 µg/петри или при изпитване за генна мутация в клетка на бозайник с използване на клетки от яйчник на китайски хамстер при 2 000 до 10 000 µg/ml. Метилпреднизолоновият сулептанат не индуцира нерепаративен ДНК синтез в първични хепатоцити на плъх при 5 до 1 000 µg/ml. Освен това прегледът на публикуваните данни показва, че преднизолоновият фарнезилат (PNF), който е структурно подобен на метилпреднизолон, не е бил мутагенен със или без метаболитна активация в щамове на *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli* при 312 до 5 000 µg/петри. В линия от фибробластни клетки на китайски хамстер PNF предизвиква слабо повишаване на честотата на появя на структурни хромозомни aberrации с метаболитна активация при най-високата изследвана концентрация от 1 500 µg/ml.

Репродуктивна токсичност

Доказано е, че кортикостероидите намаляват фертилитета, когато се прилагат при плъхове. Мъжки плъхове, на които е бил приложен кортикостерон в дози от 0, 10 и 25 mg/kg/ден посредством подкожно инжектиране веднъж дневно в продължение на 6 седмици, са чифтосани с нетретирани женски плъхове. Високата доза е била намалена на 20 mg/kg/ден след петнадесетия ден. Наблюдавано е намаляване на копулатиите, което може да е следствие от пониженото тегло на акцесорен орган. Броят на зачеванията и живите фетуси е бил понижен.

За кортикостероидите е доказано, че са тератогенни при много биологични видове в дози, еквивалентни на човешката. При репродуктивните проучвания при животни е демонстрирано, че глюокортикоидите, като метилпреднизолон, повишават честотата на появя на малформации (разцепено небце, скелетни малформации), ембрио-фetalна смъртност (напр. повишаване на резорбциите) и забавяне на вътреутробния растеж.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полиетиленгликол 3350
Миристил-гама-пиколинов хлорид
Натриев хлорид
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на pH)
Хлороводородна киселина (за коригиране на pH)

6.2 Несъвместимости

Поради възможна физическа несъвместимост този лекарствен продукт не трябва да бъде разреждан или смесван с други разтвори.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Депо-Медрол се предлага в стъклени флакони, съдържащи 1 ml или 2 ml инжекционна суспензия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди прилагането им парентералните лекарствени продукти задължително се проверяват визуално за наличие на частици или промяна в цвета. Необходима е стриктна стериилна техника, за да се избегнат ятрогенни инфекции. Този лекарствен продукт не е подходящ за интравенозно и интратекално приложение и флаконът не следва да бъде използван многократно. След приложение на необходимата доза останалата част от суспензията трябва да бъде изхвърлена.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040391



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 февруари 1994 г.

Дата на последно подновяване: 15 септември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

