

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кортаметил 16 mg таблетки
Cortamethyl 16 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20140042
Разрешение №	67725 05-02-2025
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една таблетка: Метилпреднизолон (Methylpredisolone) 16 mg.

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат 491,3 mg в една таблетка.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Кръгли, плоски таблетки с фасета и делителна черта от едната страна, диаметър 13 mm.
Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Кортаметил е показан при състояния, изискващи глюкокортикоидна активност като:

Ендокринни заболявания

- Първична и вторична надбъбречна недостатъчност
- Вродена надбъбречна хиперплазия

Ревматични заболявания

- Ревматоиден артрит
- Хроничен ювенилен артрит
- Анкилозиращ спондилит

Колагенози/артериит

- Системен лупус еритематозус
- Системен дерматомиозит (полимиозит)
- Ревматична треска с остър кардит
- Гигантоклетъчен артериит/Ревматична полимиалгия

Кожни заболявания

- Пемфигус вулгарис

Алергични състояния

- Тежък сезонен и целогодишен алергичен ринит
- Реакции на лекарствена свръхчувствителност
- Серумна болест
- Алергичен контактен дерматит
- Бронхиална астма



Очни заболявания

- Преден увеит (ирит, иридоциклит)
- Заден увеит
- Неврит на зрителния нерв

Респираторни заболявания

- Белодробна саркоидоза
- Фулминантна или дисеминирана белодробна туберкулоза (заедно с подходяща противотуберкулозна химиотерапия)
- Аспирация на стомашно съдържимо

Хематологични заболявания

- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
- Хемолитична анемия (автоимунна)

Неоплазми

- Левкемия (остра лимфобластна)
- Малигнен лимфом

Стомашно-чревни заболявания

- Улцерозен колит
- Болест на Крон

Разни

- Туберкулозен менингит (заедно с подходяща противотуберкулозна химиотерапия)
- Трансплантация

4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръките за дозиране, показани в таблицата по-долу, са препоръчителни начални дневни дози и са предназначени само като примерно указание за лечение. Средната обща препоръчвана дневна доза може да се приложи като единична доза или в разделени дози (с изключение на алтерниращата терапията, когато минималната ефективна дневна доза се удвоява и се прилага през ден сутрин в 8.00 часа).

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум, като се използва най-ниската ефективна доза за минимален период от време (вж. точка 4.4).

Размерът на началната доза може да варира в зависимост от вида на заболяването/състоянието, неговата тежест и отговорът към провежданото лечение. Лечението продължава при този режим на дозиране до постигане на необходимия клиничен отговор, обикновено за период от 3 до 7 дни в случай на ревматични заболявания (с изключение на остър ревматичен кардит), алергични състояния засягащи кожата или дихателните пътища и очни заболявания. Ако не се постигне задоволителен отговор в рамките на 7 дни, трябва да се направи преоценка за да се потвърди точната диагноза. Възможно в най-кратък срок след постигане на задоволителен терапевтичен отговор, дневната доза трябва да бъде намалена постепенно до пълно прекратяване на лечението при остри състояния (напр. сезонна астма, ексфолиативен дерматит, остри очни възпаления) или до достигане на минимална ефективна поддържаща доза в случаите на хронични заболявания (напр. ревматоиден артрит, системен лупус еритематозос, бронхиална астма, атопичен дерматит). Възможна схема за намаляване на дневната доза е повече от 2 mg през интервал от 7-10 дни.



При алтернативното дозиране дневната доза се удвоява и се прилага като еднократна дневна доза, приемана в 8.00 сутрин през ден. Необходимата доза зависи от състоянието, което се лекува, и от отговора на пациента.

Пациенти в старческа възраст: Лечението на пациенти в напреднала възраст, особено ако е дългосрочно, трябва да се планира, като се има предвид по-сериозните последици от чести нежелани ефекти на кортикостероидите в напреднала възраст, особено остеопороза, диабет, хипертония, податливост към инфекция и изтъняване на кожата (вж. точка 4.4).

Деца: Дозировката в детската възраст се определя по преценка на лекаря и се базира на клиничния отговор. Лечението трябва да се осъществява чрез прилагане на минималната ефективна доза за най-кратък период от време. В случай, че е възможно дневната доза трябва да бъде прилагана като еднократна доза през ден (вж. точка 4.4).

Препоръки за дозиране:

Индикации

Препоръчителна начална доза

Ревматоиден артрит

тежък	12 – 16 mg
умерено тежък	8 -12 mg
умерен	4 – 8 mg
деца	4 – 8 mg

Системен дерматомиозит

48 mg

Системен лупус еритематозус

20 – 100 mg

Остра ревматична треска

48 mg до нормализиране на СУЕ
(обикновено за една седмица)

Алергични заболявания

12 – 40 mg

Бронхиална астма

макс. 64 mg еднократна доза/алтернираща
доза макс. 100 mg

Очни заболявания

12 – 40 mg

Хематологични заболявания и левкемии

16 – 100 mg

Малигнен лимфом

16 – 100 mg

Улцерозен колит

16 – 60 mg

Болест на Крон

до 48 mg дневно в острите епизоди

Органна трансплантация

до 3.6 mg/kg/дневно

Белодробна саркоидоза

32 – 48 mg през ден

Гигантоклетъчен артериит/Ревматична полимиалгия

64 mg

Пемфигус вулгарис

80 – 360 mg

4.3. Противопоказания

- Системни микотични инфекции;
- Системни инфекции, освен ако не се прилага специфична противинфекционна терапия;
- Свръхчувствителност към активното и/или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



Приложението на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикостероиди.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Имуносупресивни ефекти / повишена възприемчивост към инфекции

Кортикостероидите могат да маскират някои симптоми на инфекция, в хода на лечението с тях може да се развие нова такава или да се повиши възприемчивостта към инфекции. Потискането на възпалителния отговор и имунната функция повишават възможността за развитие на гъбични, вирусни и бактериални инфекции и тяхната тежест. Клиничните прояви в много случаи могат да бъдат нетипични и да достигнат напреднала фаза преди да бъдат разпознати.

Лица, които приемат лекарства, потискащи имунната система, са по-чувствителни към инфекции от здравите индивиди. Варицела и морбили, например могат да имат по-тежко и дори фатално протичане при неимунизирани деца или възрастни, при които се провежда лечение с кортикостероиди.

Варицелата е сериозен повод за загриженост, тъй като това обикновено леко заболяване може да бъде фатално при имуносупресирани пациенти. Пациентите (или родителите на деца), при които липсва сигурна анамнеза за прекарано заболяване от варицела, трябва да бъдат посъветвани да избягват близък контакт с болни или контактни на варицела или херпес зостер и ако се изложат на такъв трябва да потърсят спешна медицинска помощ. Пасивна имунизация с варицела/зостер имуноглобулин (VZIG) е необходима при изложени на контакт неимунизирани пациенти, които получават системни кортикостероиди или които са ги използвали през предходните 3 месеца. Това трябва да се направи в рамките на 10 дни след излагането на варицела. Ако диагнозата варицела се потвърди, заболяването изисква специални грижи и спешно лечение. Кортикостероидите не трябва да се спират и може да се наложи повишаване на дозата.

Трябва да се избягва излагането на контакт с морбили. Необходимо е незабавно да се потърси медицинска помощ при експозиция. Може да е необходима профилактика с нормален мускулен имуноглобулин.

Кортикостероидите трябва да се използват много внимателно при пациенти с известни или предполагаеми паразитни инфекции, като стронгилоидна инфестация, което може да доведе до стронгилоидна хиперинфекция и дисеминация с широко разпространена ларвна миграция, често придружена от тежък ентероколит и потенциално фатална грам-отрицателна септицемия.

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикостероиди. Антитяло-отговорът към други ваксини може да бъде отслабен.

Приложението на кортикостероиди при пациенти с активна туберкулоза трябва да бъде ограничен до случаите на фулминантна или дисеминирана туберкулоза, при които кортикостероидите се използват за лечение на заболяването в комбинация с подходящо противотуберкулозно лечение.

Ако лечението с кортикостероиди е показано при пациенти с латентна туберкулоза или положителна туберкулинова проба е необходим стриктен контрол за да се превантира реактивиране на заболяването. По време на продължителна терапия с кортикостероиди тези пациенти трябва да получават съответната химиопрофилактика.

Съобщава се за поява на саркома на Капоши при пациенти, получаващи кортикостероиди в терапия. Прекъсването на кортикостероидите може да доведе до клинична ремисия.



Ролята на кортикостероидите при септичен шок е противоречива, като ранните проучвания съобщават както за благоприятни, така и за неблагоприятни ефекти. По-скорошни данни предполагат, че добавъчната терапия с кортикостероиди е благоприятна при пациенти с разгърнат септичен шок с прояви на надбъбречна недостатъчност. Въпреки това, метаанализи и един обзор предполагат, че по-дълги курсове (5-11 дни) с кортикостероиди в ниски дози могат да понижат смъртността.

Имунна система

Тъй като има редки случаи на кожни и анафилактични/анафилктоидни реакции при пациенти, получаващи кортикостероидна терапия, трябва да се вземат съответни предпазни мерки преди приложението, особено когато пациентът е с анамнеза за лекарствена алергия.

Ендокринни ефекти

При пациенти на кортикостероидна терапия, изложени на необичаен стрес, е показана повишена доза бързо действащи кортикостероиди преди, по време на и след стресовата ситуация.

Адрено-кортикална супресия и вторична надбъбречна недостатъчност се развива при продължително лечение и може да персистира в продължение на месеци след прекратяване на терапията. При пациенти, получавали повече от физиологичните дози системни кортикостероиди (приблизително 6 mg метилпреднизолон) в продължение на повече от 3 седмици, прекратяването на лечението не трябва да е внезапно. Начинът, по който трябва да се намали дозата зависи до голяма степен от това дали заболяването има вероятност да се възобнови, тъй като дозата на системните кортикостероиди е намалена. При прекратяване на кортикостероидната терапия може да е необходима клинична оценка на активността на заболяването. Ако заболяването е малко вероятно да рецидивира при отнемане на системните кортикостероиди, но има несигурност по отношение на потискането на хипоталамо-хипофизо-надбъбречна ос (ХХН-ос), дозата на системния кортикостероид може бързо да се намали до физиологични дози. След достигане на дневна доза от 6 mg метилпреднизолон, намаляването на дозата трябва да бъде по-бавно, за да се позволи на хипоталамо-хипофизо-надбъбречна ос да се възстанови.

Внезапното прекратяване на системното лечение с кортикостероиди, което е продължило до 3 седмици, е подходящо, ако счита, че е малко вероятно да настъпи релапс на заболяването. Рязкото отнемане на дози до 32 mg дневно метилпреднизолон в продължение на 3 седмици е малко вероятно да доведе до клинично значимо потискане ХХН-ос, при повечето пациенти. При следните групи пациенти трябва да се обмисли постепенно оттегляне на системната терапия с кортикостероиди, дори и след курсове с продължителност 3 седмици или по-малко:

- Пациенти, които са имали повторни курсове със системни кортикостероиди, особено ако те са били приемани повече от 3 седмици.
- Когато кратък курс е предписан в рамките на една година от преустановяване на дългосрочната терапия (месеци или години).
- Пациенти, които могат да имат причини за адренокортикална недостатъчност, различни от екзогенна кортикостероидна терапия. В допълнение, може да се появи остра надбъбречна недостатъчност, водеща до смъртоносен изход, ако глюкокортикоидите се спрат рязко.
- Пациенти, получаващи дози системен кортикостероид, по-големи от 32 mg дневно метилпреднизолон.
- Пациенти, приемащи многократно дози вечер.

След рязко прекратяване на глюкокортикоидите може да възникне стероиден „синдром на отнемане“, който привидно не е свързан с надбъбречна недостатъчност. Този синдром започва



симптоми, като анорексия, гадене, повръщане, летаргия, главоболие, треска, болка в ставите, десквамация, миалгия, загуба на тегло и/или хипотония. Предполага се, че тези ефекти се дължат по-скоро на внезапната промяна на глюкокортикоидната концентрация, отколкото на ниски кортикостероидни нива.

Кортикостероидите могат да причинят или да влошат синдром на Къшинг и по тази причина те трябва да се избягват при пациенти с болест на Къшинг.

Специално внимание се изисква, когато се обмисля използването на системни кортикостероиди при пациенти с хипотиреозидизъм, като е необходимо често проследяване на пациентите.

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

При пациенти, лекувани с метилпреднизолон, и с признаци или симптоми на мускулна слабост, особено при такива с хипертиреозидизъм, 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.

Нарушения на метаболизма и храненето

Кортикостероидите, включително метилпреднизолон, могат да повишат кръвната захар, да влошат съществуващ диабет и да предразположат пациенти на продължителна кортикостероидна терапия към захарен диабет.

Специално внимание се изисква, когато се обмисля използването на системни кортикостероиди при пациенти със захарен диабет (или фамилна анамнеза за диабет), като е необходимо често проследяване на пациентите.

Психични ефекти

Пациентите и техните близки е необходимо да бъдат информирани за това, че при лечение със системни кортикостероиди съществува потенциален риск от поява на психични нарушения (вж. точка 4л8).

Най-често тези симптоми се проявяват няколко дни или седмици след започване на лечението. Рискът е по-висок при лечение с високи дози или продължителна системна експозиция, въпреки че няма ясна корелация между размера на прилаганата доза и честотата, вида, тежестта или продължителността на тези реакции. Повечето от тях отзвучават напълно или след намаляване размера на дозата или след прекратяване на лечението, което не отменя необходимостта от приложение на специфично лечение.

Пациентите и техните близки трябва да бъдат информирани, че е необходимо да потърсят консултация с медицински специалист, ако се появи чувство на депресия или мисли за самонараняване. Те трябва също така да бъдат добре запознати с проявите на възможните психични нарушения, които е възможно да се наблюдават, както по време на лечение, така и непосредствено след прекратяване на лечението, въпреки че тези реакции и прояви не са чести.

Това важи особено за пациентите, които в момента страдат или имат анамнеза за тежки афективни разстройства, както и при фамилна анамнеза за такива заболявания (особено депресивни или маниакално-депресивни заболявания или предхождащи стероидни психози).

Ефекти върху нервната система

Повишено внимание трябва да се обърне при употребата на системни кортикостероиди при пациенти с припадъци и миастения гравис (вж. също информацията за миопатии в Факташита за мускуло-скелетни ефекти), като е необходимо често проследяване на пациентите.



Има съобщения за епидурална липоматоза при пациенти, приемащи кортикостероиди, обикновено при продължителна употреба на високи дози.

Очни ефекти

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

Кортикостероидите трябва да се използват внимателно при пациенти с глаукома (или фамилна анамнеза за глаукома) и очен херпес симплекс, поради опасност от перфорация на роговицата, като е необходимо често проследяване на пациентите.

Продължителната употреба на кортикостероидите може да доведе до задни субкапсуларни катаракти и нуклеарни катаракти (особено при деца), екзофталм или повишено вътреочно налягане, което може да доведе до глаукома с възможно увреждане на очните нерви.

Развитието на вторична гъбична или вирусна инфекция на окото може да се потенцира при пациенти, лекувани с глюкокортикоиди.

Сърдечни ефекти

Нежелани лекарствени реакции на глюкокортикоидите върху сърдечно-съдовата система, като дислипидемия и хипертония, при приложение на високи дози и продължителен курс на лечение, могат да провокират, при пациенти със съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори, допълнителни ефекти от страна на сърдечно-съдовата система. Съответно, прилагането на кортикостероиди трябва да става внимателно при такива пациенти като е необходимо да се насочи вниманието към модифициране на риска и допълнително наблюдение на сърдечната функция, ако е необходимо. Ниска доза и алтернираща терапия през ден могат да намалят честотата на усложненията при кортикостероидна терапия.

Системните кортикостероиди трябва да се използват с повишено внимание и само ако е наложително при случаи на застойна сърдечна недостатъчност.

Специални грижи се изискват, когато се обмисля използването на системни кортикостероиди при пациенти с пресен миокарден инфаркт (има съобщения за руптура на миокарда), като е необходимо често наблюдение на пациентите.

Трябва да се внимава при пациентите, получаващи кардиоактивни лекарства, като дигоксин, поради индуцирано от стероидите нарушение на електролитния баланс /загуба на калий/ (вж. точка 4.8).

Съдови ефекти

Специални грижи се изискват, когато се обмисля използването на системни кортикостероиди при пациенти със следните състояния, като е необходимо честото им проследяване:

- Хипертония.
- Предразположение към тромбоза.
- Има съобщения за тромбоза, вкл. венозен тромбоемболизъм при лечение с кортикостероиди. По тази причина кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, които имат или са предразположени към тромбоемболически нарушения.



Стомашно-чревни ефекти

Високи дози кортикостероиди могат да предизвикат остър панкреатит.

Специални грижи се изискват, когато се обмисля използването на системни кортикостероиди при пациенти със следните състояния, като е необходимо честото им проследяване:

- Пептична язва.
- Скорошни интестинални анастомози.
- Абсцес или други пиогенни инфекции.
- Улцерозен колит.
- Дивертикулит.

Глюкокортикоидната терапия може да маскира перитонит или други признаци 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.

Хепатобилиарни ефекти

Специални грижи са необходими, когато се обмисля използването на системни кортикостероиди при пациенти с чернодробна недостатъчност или цироза, като е необходимо често проследяване на пациентите.

В редки случаи се съобщава за хепатобилиарни нарушения, повечето от които са били обратими след спиране на лечението. По тази причина е необходимо съответно проследяване.

Мускулно-скелетни ефекти

Съобщавано е за остра миопатия при употребата на високи дози кортикостероиди, настъпваща най-често при пациенти, приемащи съпътстваща терапия с антихолинергични средства, като невромускулни блокери (напр. панкурониум). Тази остра миопатия е генерализирана, може да включва очни и респираторни мускули и може да доведе до квадрипареза. Може да настъпи покачване на креатинин-киназата. Клинично подобрене или възстановяване след спиране на лечението може да изисква седмици до години.

Особено внимание се изисква, когато се обмисля използването на системни кортикостероиди при пациенти с остеопороза (особено жени в постменопауза), като е необходимо често наблюдение на пациентите.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Необходимо е повишено внимание при пациенти със системна склероза, тъй като при кортикостероиди, включително метилпреднизолон, е наблюдавана повишена честота на склеродермална бъбречна криза. Поради това кръвното налягане и бъбречната функция (s-креатинин) трябва редовно да се проверяват. Когато се подозира бъбречна криза, кръвното налягане трябва да се контролира внимателно.

Специално внимание трябва да се обръща, когато се обмисля използването на системни кортикостероиди при пациенти с бъбречна недостатъчност, като е необходимо често проследяване на пациентите.

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 увреждане. Едно многоцентрово проучване е установило повишена смъртност на 2-ра седмица и 6-сти 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

Нежеланите реакции могат да бъдат намалени чрез използване на най-ниската ефективна доза за минимален период и чрез прилагане на дневното количество като единична сутрешна доза или когато е възможно като единична сутрешна доза в алтернативни дни. Необходимо е често проследяване на пациента, за да се титрира подходящо дозата според активността на заболяването (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да носят в себе си писмена информация, която точно да описва какво лечение провеждат и по каква схема, за да се сведе до минимум рискът от нежелани ефекти при необходимост от провеждане на допълнително лечение или предписване на други медикаменти.

Едновременното приложение с СYP3A инхибитори, включително кобицистат-съдържащи продукти, очаквано може да повиши риска от системни нежелани реакции. Такава комбинация трябва да се избягва, освен ако ползата надхвърля повишения риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, при което пациентите трябва да бъдат проследявани за появата на такива реакции (вж. точка 4.5).

Аспирин и НСПВС трябва да се използват внимателно в съчетание с кортикостероиди.

Съобщава се за феохромоцитомна криза след приложение на системни кортикостероиди, която може да бъде фатална. Кортикостероиди трябва да се прилагат на пациенти с подозиран или установен феохромоцитом само след съответна преценка на съотношението риск/полза.

Педиатрична популация

Кортикостероидите могат да предизвикат изоставане в растежа при кърмачета, деца и подрастващи. Растежът и развитието при кърмачета и деца, подложени на продължителна кортикостероидна терапия, трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Лечението трябва да бъде ограничено до използването на най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период на приложение. С цел ограничаване супресията на хипоталамо-адrenalната система и растежа, лечението (когато това е възможно) трябва да се извършва като алтернативна терапия (вж. точка 4.2).

Кърмачета и деца на продължителна кортикостероидна терапия са с особено висок риск от повишено вътречерепно налягане.

Високи дози кортикостероиди могат да причинят панкреатит при деца.

Приложение при лица в старческа възраст

Честите нежелани лекарствени реакции при системно прилаганите кортикостероиди могат да бъдат много по-сериозни при лица в напреднала възраст. Това се отнася особено за остеопорозата, хипертонията, хипокалиемията, захарния диабет, предразположението към инфекции и изтъняването на кожата. При пациентите, в тази възрастова група се препоръчва засилен клиничен контрол с оглед избягване на животозастрашаващи нежелани реакции.

Всяка таблетка съдържа 491,3 mg лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

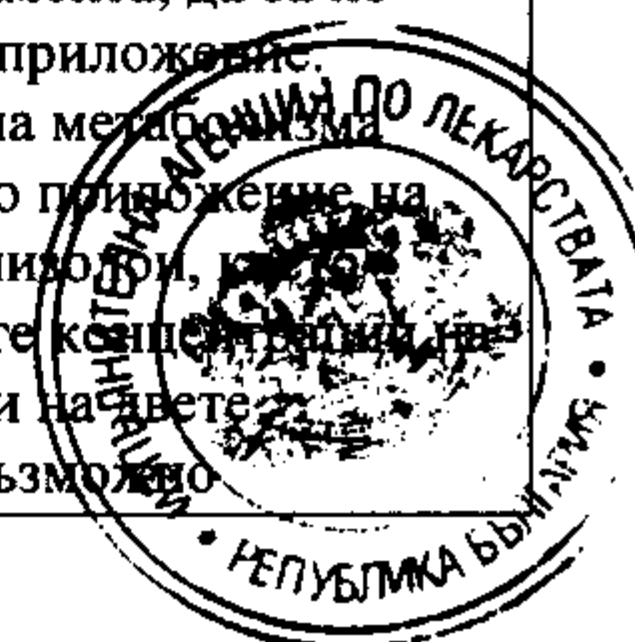
4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метилпреднизолон е субстрат на цитохром P450 (CYP) ензимната система и се метаболизира основно чрез CYP3A4. CYP3A4 е доминиращият ензим от CYP подгрупата в черния дроб на

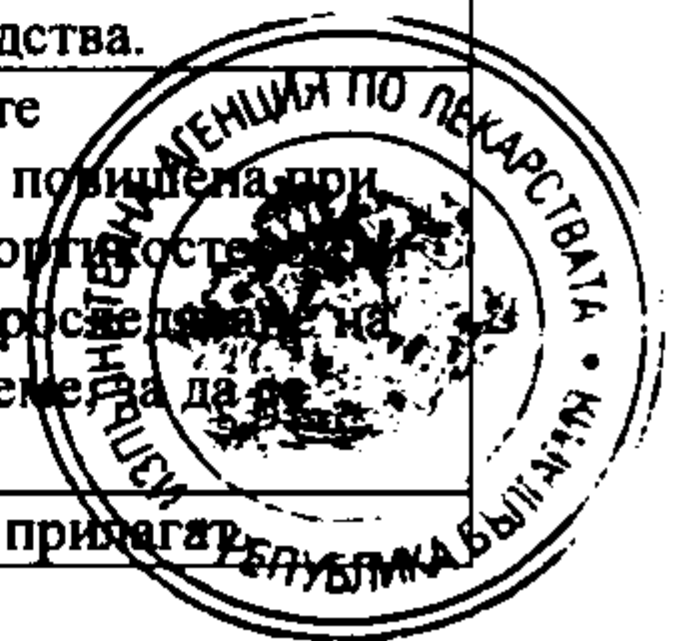


възрастни хора. Той катализира 6 β -хидроксилирането на стероидите, основната метаболитна стъпка на фаза I, както за ендогенните, така и за синтетичните кортикостероиди. Много други вещества също са субстрати на CYP3A4, като за някои от тях (както и за други лекарства) е установено, че променят глюкостероидния метаболизъм чрез индукция (upregulation) или инхибиция на CYP3A4.

Лекарствен клас или тип - ЛЕКАРСТВО или СУБСТАНЦИЯ	Взаимодействие	Ефект
Антибиотици, противотуберкулозни продукти - РИФАМПИН - РИФАБУТИН	CYP3A4 индуктор	CYP3A4 ИНДУКТОРИ – Лекарства, които потенцират CYP3A4 активността обикновено повишават чернодробния клирънс, което води до понижена плазмена концентрация на лекарства, които са субстрати на CYP3A4. Едновременното приложение може да изисква увеличаване на дозата на метилпреднизолон, за да се постигне желаният резултат.
Антikonвулсанти - ФЕНОБАРБИТАЛ - ФЕНИТОИН - ПРИМИДОН		
Антikonвулсанти - КАРБАМАЗЕПИН	CYP3A4 индуктор (и субстрат)	CYP3A4 ИНДУКТОРИ – вж. горната клетка. CYP3A4 СУБСТРАТИ - В присъствието на друг субстрат на CYP3A4, чернодробният клирънс на метилпреднизолон може да бъде повлиян, което да наложи съответните корекции на дозата. Възможно е неблагоприятните събития, свързани с употребата на двата медикамента, да са по- чести при едновременното приложение.
Макролидни антибиотици - ТРОЛЕАНДОМИЦИН	CYP3A4 инхибитор	CYP3A4 ИНХИБИТОРИ - Лекарствата, които инхибират активността на CYP3A4, обикновено понижават чернодробния клирънс и повишават плазмената концентрация на субстрати на CYP3A4, като метилпреднизолон. В присъствието на инхибитор на CYP3A4 може да е необходимо дозата на метилпреднизолон да бъде титрирана, за да се избегне стероидната токсичност. Освен това има потенциален ефект на метилпреднизолон за увеличаване на скоростта на ацетиране и клирънса на изониазид.
- СОК ОТ ГРЕЙПФРУТ		
Калциеви антагонисти - МИБЕФРАДИЛ		
Хистамин H2 рецепторни блокери - ЦИМЕТИДИН		
Антибактериални продукти - ИЗОНИАЗИД		
Антиеметици - АПРЕПИТАНТ - ФОСАПРЕПИТАНТ	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)	CYP3A4 ИНХИБИТОРИ – вж. горната клетка. CYP3A4 СУБСТРАТИ - В присъствието на друг субстрат на CYP3A4, чернодробният клирънс на метилпреднизолон може да се повлияе, което да наложи съответните корекции на дозата. Възможно е неблагоприятните събития, свързани с употребата на двата медикамента, да са по- чести при едновременното приложение. (1) Взаимно инхибиране на метаболизма възниква при едновременно приложение на циклоспорин и метилпреднизолон, което може да повиши плазмените концентрации на едно от двете лекарства или на двете лекарства. Поради това е възможно
Противогъбични - ИТРАКОНАЗОЛ - КЕТОКОНАЗОЛ		
Калциеви антагонисти - ДИЛТИАЗЕМ		
Орални контрацептиви - ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ/ НОРЕТИНДРОН		
Имуносупресанти - ЦИКЛОСПОРИН (1)		
Макролидни антибиотици - КЛАРИТРОМИЦИН		



- ЕРИТРОМИЦИН		нежеланите събития, свързани с употребата на едно от двете лекарства, да са по-вероятни при едновременното им приложение.
Противовирусни - HIV-ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ (2)(3) Фармакокинетични енхансери - КОБИЦИСТАТ		(2) Протеазни инхибитори, като индинавир и ритонавир, могат да повишат плазмените концентрации на кортикостероидите. (3) Кортикостероидите могат да индуцират метаболизма на HIV-протеазните инхибитори, което води до понижени плазмени концентрации.
Имуносупресанти - ЦИКЛОФОСФАМИД - ТАКРОЛИМУС	CYP3A4 субстрат	CYP3A4 СУБСТРАТИ - В присъствието на друг субстрат на CYP3A4, чернодробният клирънс на метилпреднизолон може да се повлияе, което да наложи съответните корекции на дозата. Възможно е неблагоприятните събития, свързани с употребата на двата медикамента, да са по-чести при едновременното приложение.
НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства) (4) - Висока доза АСПИРИН (ацетилсалицилова киселина)(5)		(4) Възможно е да има повишена честота на гастроинтестинално кървене и улцерация, когато се прилагат кортикостероиди с НСПВС. (5) Метилпреднизолон може да увеличи клирънса на високи дози аспирин, което може да доведе до понижени серумни нива на салицилатите. Преустановяването на лечението с метилпреднизолон може да доведе до повишени серумни нива на салицилат, което може да доведе до повишен риск от токсичност на салицилатите.
Антихолинергици (6) - НЕВРОМУСКУЛНИ БЛОКЕРИ (7)	Не-CYP3A4- медиирани ефекти	(6) Съобщава се за остра миопатия при едновременната употреба на високи дози кортикостероиди и антихолинергици, като невромускулни блокери. (вж. точка 4.4 Мускулно-скелетни). (7) При пациенти, приемащи кортикостероиди, се съобщава за антагонизъм на нервно-мускулните блокиращи ефекти на панкуроний и векуроний. Това взаимодействие може да се очаква при всички конкурентни невромускулни блокери..
Антихолинестеразни продукти		Стероидите могат да намалят ефектите на антихолинестеразните продукти при миастения гравис.
Антидиабетични продукти		Тъй като кортикостероидите могат да повишат концентрациите на глюкозата в кръвта, може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетните средства.
Орални антикоагуланти		Ефикасността на кумариновите антикоагуланти може да бъде повлияна при едновременно прилагане на кортикостероиди и е необходимо внимателно проследяване на INR или протромбиновото време, за да се избегне спонтанно кървене.
Калий понижаващи		Когато кортикостероидите се прилагат



продукти		едновременно с калий-понижаващи средства (напр. диуретици), пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за развитие на хипокалиемия. Съществува също така повишен риск от хипокалиемия при едновременна употреба на кортикостероиди с амфотерицин В, ксантини или бета2 агонисти.
Ароматазни инхибитори - АМИНОГЛУТЕТИМИД		Аминоглутетимид-индуцирана надбъбречна недостатъчност може да изостри ендокринните промени, причинени от продължителното лечение с глюкокортикостероиди.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Има данни от проучвания при животни, които показват, че кортикостероидите увреждат фертилитета (вж. точка 5.3).

Бременност

Способността за преминаване през плацентата варира при различните представители на групата. Известно е, че метилпреднизолон преминава през плацентарната бариера. При хората рискът от ниско тегло при раждане изглежда е свързан с дозата и може да бъде сведен до минимум чрез прилагане на по-ниски дози кортикостероиди.

Приложението на кортикостероиди при бременни животни може да предизвика аномалии в развитието на плода, вкл. незатваряне на твърдото небце, забавяне на интраутеринното развитие, неблагоприятни ефекти върху мозъчния растеж и развитие. Няма доказателства, че кортикостероидите водят до повишаване на честотата на вродените аномалии при хора, но приложението им за продължителни периоди или повторното им приложение по време на бременността може да повиши риска от вътрематочно задържане на развитието на плода. Деца, родени от майки, които са получавали значителни дози кортикостероиди по време на бременността, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и оценени за признаци на надбъбречна недостатъчност. Хипоадrenalизъм може теоретично да се наблюдава при новородени при пренатална експозиция с кортикостероиди, но това състояние обикновено се възстановява спонтанно след раждането и рядко е клинично значимо.

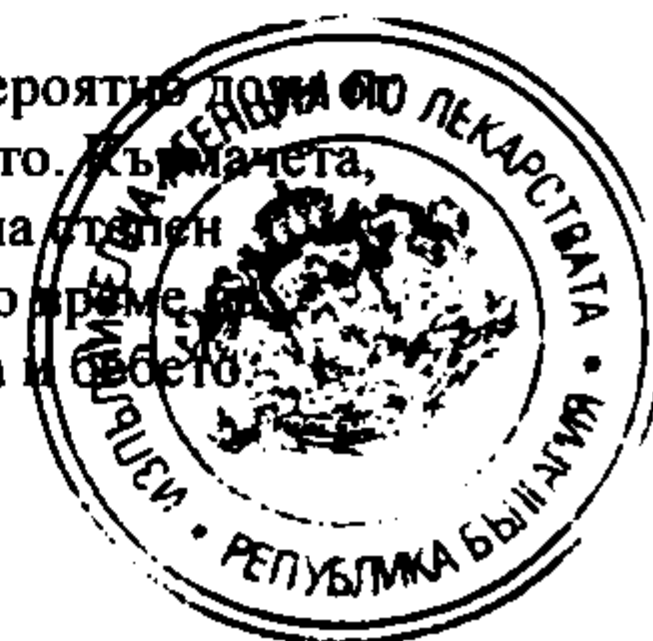
Тъй като не са провеждани адекватни репродуктивни проучвания с метилпреднизолон при хора, този лекарствен продукт трябва да се използва по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза/риск за майката и плода. Когато обаче, кортикостероидите са от съществено значение, пациентите с нормална бременност могат да бъдат лекувани така, както небременните.

Наблюдавана е катаракта при кърмачета, родени от майки, подложени на дългосрочно лечение с кортикостероиди по време на бременност.

Кърмене

Кортикостероидите се екскретират в малки количества в кърмата, но е малко вероятно дозата от до 40 mg дневно метилпреднизолон да причинят системни ефекти при кърмачето. Кърмачета, родени от майки, приемащи по-високи дози от тези, могат да проявят в различна степен надбъбречна недостатъчност. Този лекарствен продукт трябва да се използва по време на кърмене само след внимателна оценка на съотношението полза/риск за майката и бебето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Ефектите на кортикостероидите върху шофирането или работата с машини не са били системно оценявани. Нежелани лекарствени реакции, като замаяване, вертиго, зрителни смущения и умора са възможни след лечение с кортикостероиди. Ако са засегнати, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В тази точка е използвана следната конвенция за класифициране на нежеланите лекарствени реакции в зависимост от честотата:

- Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$,
- Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$,
- Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
- Много редки: $< 1/10\,000$
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

MedDRA Системо-органен клас	Честота†	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция (включително повишена чувствителност и тежест на инфекциите с потискане на клиничните симптоми)
	С неизвестна честота	Опортюнистични инфекции; рецидив на латентна туберкулоза, перитонит†
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Левкоцитоза
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Лекарствена свръхчувствителност Анафилактична реакция Анафилактоидна реакция
Нарушения на ендокринната система	Чести	Къшингоид
	С неизвестна честота	Хипопитуитаризъм
Неоплазми – доброкачествени, злокачествен и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота	Сарком на Капоши
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Задръжка на натрий; задръжка на течности
	С неизвестна честота	Метаболитна ацидоза; 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); епидурална липоматоза
Психични нарушения	Чести	Афективно разстройство (вкл. депресия)



		настроение и еуфорично настроение)
	С неизвестна честота	Психотично разстройство (вкл. мания, делюзии, халюцинации и шизофрения); психотично поведение; афективно разстройство (вкл. афективна лабилност, психологична зависимост, суицидни мисли); ментално разстройство; личностни промени; обърканост; тревожност; промени в настроението; абнормно поведение; безсъние; раздразнителност
Нарушения на нервната система	С неизвестна честота	Повишено вътречерепно налягане (с оток на папилата [доброкачествена интракраниална хипертония]); гърчове; амнезия; когнитивно нарушение; замаяност; главоболие
Нарушения на очите	Чести	Катаракта
	Редки	Замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
	С неизвестна честота	Глаукома; екзофталм; изтъняване на роговицата и склерата; хориоретинопатия
Нарушения на ухото и лабиринта	С неизвестна честота	Вертиго
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота	Застойна сърдечна недостатъчност (при предразположени пациенти); руптура на миокарда след миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
	С неизвестна честота	Хипотония; артериална емболизация; тромботични инциденти
Респираторни, гръдни и медиастинални инциденти	С неизвестна честота	Белодробен емболизъм, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Пептична язва (с възможна перфорация на пептична язва и кръвоизлив от пептична язва)
	С неизвестна честота	Чревна перфорация; стомашно кървене; панкреатит; улцерозен езофагит; езофагит; подуване на корема; коремна болка; диария; диспепсия; гадене
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Повишаване на чернодробните ензими (напр. аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Кожна атрофия; акне
	С неизвестна честота	Ангиедем; хирзутизъм; петехии; екхимози; еритема; хиперхидроза; кожни стрии; обрив; сърбеж; уртикария; телеангиектазии
Нарушения на мускулно-	Чести	Мускулна слабост; забавяне на растежа



скелетната система и съединителната тъкан	<i>С неизвестна честота</i>	Миалгия; миопатия; мускулна атрофия; остеопороза; остеонекроза; патологична фрактура; невропатична артропатия; артралгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<i>С неизвестна честота</i>	Нередовна менструация
Общи нарушения и ефекти в мястото на приложение	<i>Чести</i>	Нарушено заздравяване на рани
	<i>С неизвестна честота</i>	Периферен едем; умора; безпокойство; симптоми на отнемане - прекалено бързо намаляване на дозата на кортикостероидите след продължително лечение може да доведе до остра надбъбречна недостатъчност, хипотония и смърт (вж. точка 4.4)
Изследвания	<i>Чести</i>	Понижен калий в кръвта
	<i>С неизвестна честота</i>	Повишено вътреочно налягане; понижен въглехидратен толеранс; повишен калций в урината; повишени стойности на алкалната фосфатаза в кръвта; повишена урея в кръвта; потискане на реакциите към кожни тестове
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	<i>С неизвестна честота</i>	Сухожилна руптура (особено на Ахилесовото сухожилие); спинална компресионна фрактура

* 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)

Честотата на очакваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на кортикостероиди, вкл. хипоталамо-питуитарно-адренална супресия, корелира с относителната потентност на лекарството, дозировката, времето на приложение и продължителността на лечение (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/риск 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 28903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Прилагането на метилпреднизолон не трябва да се преустановява рязко, а за определен период от време. Трябва да се предприемат подходящи действия за облекчаване на симптомите, причинени от странични ефекти, които могат да се проявят. Може да се наложи пациентът да се поддържа с кортикостероиди по време на всеки следващ травматичен инцидент, случващ се в рамките на две години след случай на предозиране.



Не е известен специфичен синдром при остро предозиране с метилпреднизолон. Съобщения за остра токсичност и/или смърт след предозиране с глюкокортикоиди са редки. Лечението е поддържащо и симптоматично. Не е известен специфичен антидот. Метилпреднизолон подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кортикостероиди за системно приложение, самостоятелно. Глюкокортикоиди; АТС код Н02АВ04

Метилпреднизолон е синтетичен глюкокортикоид и е метилов дериват на преднизолон.

Метилпреднизолон е мощно противовъзпалително средство с капацитет за значително инхибиране на имунната система.

Глюкокортикоидите действат главно чрез свързване и активиране на вътреклетъчни глюкокортикоидни рецептори. Активираните глюкокортикоидни рецептори се свързват с промоторни области на ДНК (които могат да активират или потискат транскрипцията) и активират транскрипционните фактори, което води до инактивиране на гените чрез деацетилиране на хистони.

След прилагане на кортикостероиди има забавяне от няколко часа, за да се проявят клиничните ефекти, произтичащи от промените в генната експресия.

Други ефекти, които не са свързани с генната експресия, могат да проявят по-рано.

Кортикостероидите оказват влияние върху бъбреците, водното съдържание и електролитния баланс, липидния, белтъчния и въглехидратния метаболизъм, скелетната мускулатура, сърдечно-съдовата система, имунната система, нервната система и ендокринната система. Кортикостероидите също са от решаващо значение за поддържането на функцията по време на стреса.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метилпреднизолон е линейна, независима от пътя на въвеждане.

Абсорбция

Метилпреднизолон се абсорбира бързо, като максимална плазмена концентрация се постига за около 1,5 до 2,3 часа при различните дози след перорално приложение на нормални здрави възрастни индивиди. Абсолютната бионаличност на метилпреднизолон при нормални здрави индивиди обикновено е висока (82% до 89%) след перорално приложение.

Разпределение

Метилпреднизолон се разпределя екстензивно в тъканите, преминава през кръвно-мозъчната бариера и се секретира в кърмата. Привидният обем на разпределение е приблизително 1,4 l/kg. Степента на свързване с плазмените протеини при хора е приблизително 77%.

Метаболизъм

Кортикостероидите се метаболизират основно в черния дроб, но също и в бъбреците и се екскретират в урината.

При хора метилпреднизолон се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, като основните са 20 α -хидроксиметилпреднизолон и 20 β -хидроксиметилпреднизолон.



Метаболизмът в черния дроб се осъществява основно чрез CYP3A4 ензима. (за списък на лекарствени взаимодействия свързани с CYP3A4-медиацията метаболитизъм, вж. точка 4.5)

Метилпреднизолон, като много други CYP3A4 субстрати, може също да бъде субстра на АТР-свързващия касетен (ABC) транспортен протеин р-гликопротеин, повлияващ тъканното разпределение и взаимодействията с други лекарства.

Елиминиране

Средният полуживот на елиминиране на тоталния метилпреднизолон е в диапазона от 1,8 до 5,2 часа. Тоталният клирънс е приблизително 5 до 6 ml/min/kg.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Въз основа на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност и токсичност при многократно прилагане, не са установени неочаквани опасности. Токсичностите, наблюдавани при проучвания с многократни дози, са онези, които се очаква да се появят при продължително излагане на екзогенни надбъбречни стероиди.

Мутагенен потенциал

Метилпреднизолон не е изследван за генотоксичност. Изследванията, използващи структурно аналогични аналози на метилпреднизолон, не показват данни за потенциал за генетични и хромозомни мутации в ограничени проучвания в бактерии и клетки от бозайници.

Карциногенен потенциал

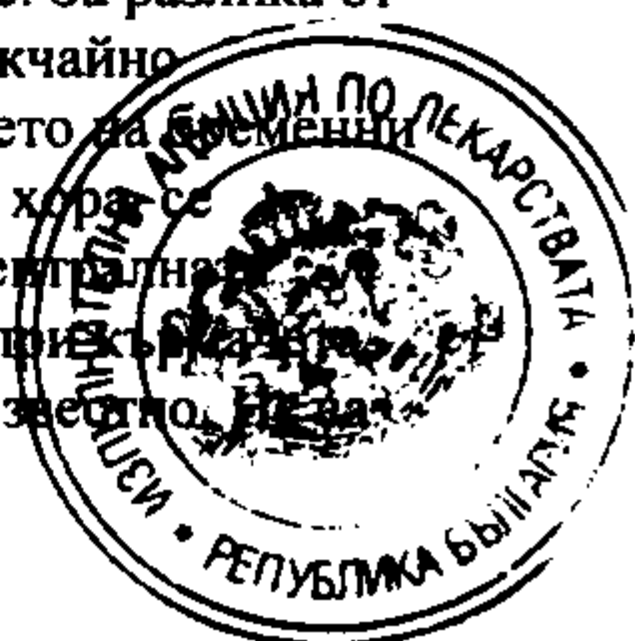
Метилпреднизолон не е изследван в проучванията за канцерогенност при гризачи. Вариабилни резултати са получени с други глюкокортикоиди, тествани за канцерогенност при мишки и плъхове. Известните данни обаче показват, че няколко свързани глюкокортикоиди, включително будезонид, преднизолон и триамцинолон ацетонид, могат да увеличат честотата на хепатоцелуларни аденоми и карциноми след перорално приложение в питейна вода на мъжки плъхове. Тези туморогенни ефекти се наблюдават при дози, които са били по-ниски от типичните клинични дози на база mg/m². Клиничната значимост на тези данни не е известна.

Репродуктивна токсичност

Метилпреднизолон не е оценяван при проучвания на фертилитета при животни. Наблюдавани са нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки плъхове, на които е прилаган кортикостерон, които са били обратими. Наблюдавани са намалено тегло и микроскопски промени в простатата и семенните везикули. Броят на имплантациите и живите фетуси е бил намален, като тези ефекти не са били налице след чифтосване в края на периода на възстановяване.

Установена е повишена честота на незатваряне на твърдото небце сред потомството на мишки, лекувани по време на бременност с метилпреднизолон в дози, подобни на тези, които обикновено се използват за перорална терапия при хора.

Наблюдавана е повишена честота на сърдечно-съдови дефекти и намалено телесно тегло при потомството на бременни плъхове, лекувани с метилпреднизолон в доза, подобна на тази, използвана за перорална терапия при хора, но която е била токсична за майките. За разлика от това, не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове с дози <1-18 пъти от обикчано използваните за пероралната терапия при хора, в друго проучване. В поколението на бременни зайци, лекувани с метилпреднизолон, в дози, по-ниски от тези, използвани при хора се съобщават високи честоти на смърт на плода и разнообразие от аномалии на централната нервна система и скелета. Значението на тези данни за риска от малформации при деца, родени от майки, лекувани с метилпреднизолон по време на бременност, не е известно. Не са известни граници на безопасност за докладваните тератогенни ефекти.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат/Царевично нишесте (85:15)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 (пет) години от датата на производство.
Срок на годност след първо отваряне на банката – 4 (четири) месеца.

6.4. Специални условия за съхранение

При температура под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

10 (десет) броя таблетки в блистер от прозрачно, оранжево PVC/PVDC/Al фолио. Два блистера в кутия.

40 (четиридесет) броя таблетки в бяла, непрозрачна пластмасова банка, затворена с капачка със защитен пръстен. Една банка в картонена кутия.

100 (сто) броя таблетки в бяла, непрозрачна пластмасова банка, затворена с капачка със защитен пръстен. Една банка в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Антибиотик-Разград АД
бул. "Априлско въстание" 68, офис 201
7200, Разград, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20140042

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

Дата на първо разрешаване: 19.03.2014
Дата на последно подновяване: 15.04.2019



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари, 2025.

