

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метилпреднизолон Ромфарм 250 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Methylprednisolone Rompharm 250 mg powder and solvent for solution for injection

Метилпреднизолон Ромфарм 500 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Methylprednisolone Rompharm 500 mg powder and solvent for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Метилпреднизолон Ромфарм 250 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон с прах за инжекционен разтвор съдържа метилпреднизолон натриев сукцинат (methylprednisolone sodium succinate) (който се образува от метилпреднизолон хидроген сукцинат и натриев хидроксид след разтваряне в разтворител), еквивалентен на 250 mg метилпреднизолон (methylprednisolone).

Разтворител:

4 ml разтворител.

Помощни вещества с известно действие:

Натрий:

Метилпреднизолон Ромфарм 250 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор съдържа 1.2 mmol натрий на флакон, еквивалентен на 27.58 mg натрий във всеки флакон с прах.

Бензилов алкохол:

Метилпреднизолон Ромфарм 250 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор съдържа 36 mg бензилов алкохол на флакон с разтворител.

Метилпреднизолон Ромфарм 500 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон с прах за инжекционен разтвор съдържа метилпреднизолон натриев сукцинат (methylprednisolone sodium succinate) (който се получава от метилпреднизолон хидроген сукцинат и натриев хидроксид след разтваряне с разтворител), еквивалентен на 500 mg метилпреднизолон (methylprednisolone).

Разтворител:

7.8 ml разтворител.

Помощни вещества с известно действие:

Натрий:

Метилпреднизолон Ромфарм 500 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор съдържа 2.4 mmol натрий на флакон, еквивалентен на 55.37 mg натрий във всеки флакон с прах.

Бензилов алкохол:

Метилпреднизолон Ромфарм 500 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор съдържа 70.20 mg бензилов алкохол на флакон с разтворител.



За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прах: бял до почти бял прах

Разтворител: бистър, безцветен, стерилен разтвор, практически свободен от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Метилпреднизолонов натриев сукцинат е показан, както следва:

Ендокринни заболявания:

- Първична или вторична адренокортикална недостатъчност. В такива случаи трябва да се осигури добавяне на минералкортикостероиди;
- Остра адренокортикална недостатъчност (напр. в случай на операция, тежко заболяване, травма), ако се подозира адренокортикална недостатъчност;
- Вродена надбъбречна хиперплазия;
- Негносни тиреоидит;
- Паранеопластична хиперкалциемия.

Ревматични заболявания:

Като допълнително лечение за краткосрочно приложение при остри екзацербации на следните състояния:

- посттравматичен остеоартрит;
- синовит, свързан с остеоартрит;
- ревматоиден артрит, включително ювенилен ревматоиден артрит.

В някои случаи може да е необходимо поддържащо лечение с ниски дози, като в този случай е препоръчително да преминете към перорална форма на друг продукт, съдържащ метилпреднизолон:

- Остър и подостър бурсит;
- Епикондилит;
- Остър неспецифичен теносиновит;
- Остър подагрозен артрит;
- Анкилозиращ спондилит;
- Псориастичен артрит.

Колагенози и имунокомплексни заболявания:

По време на екзацербации или като поддържащо лечение на следните заболявания:

- Остър ревматичен кардит;
- Синдром на Гудпасчър;
- Нодозен полиартериит;
- Системен дерматомиозит (полимиозит);
- Системен лупус еритематозес (включително лупусоиден нефрит).

Дерматологични заболявания:



- Дерматит: екسفолитивен дерматит; булезен херпетиформен дерматит; тежък себорейен дерматит; контактен дерматит, атопичен дерматит;
- Пемфигус;
- Тежка еритема мултиформе (синдром на Стивънс-Джонсън);
- Тежък псориазис.

Алергични състояния :

Лечение на тежки алергични състояния или такива, които не се повлияват от конвенционално лечение:

- Остър оток на ларинкса от неинфекциозен произход след лечение с епинефрин (адреналин);
- Реакции на свръхчувствителност към лекарства;
- Серумна болест;
- Уртикариални реакции след трансфузия.

Терапията с кортикостероиди не е заместител на конвенционалната терапия (напр. епинефрин).

Офталмологични заболявания :

Остри и хронични тежки алергични и възпалителни състояния, засягащи окото:

- Възпаление на предния сегмент;
- Алергичен конюнктивит;
- Алергични маргинални язви на роговицата;
- Очен херпес зостер;
- Някои форми на кератит;
- Оптичен неврит;
- Увеит;
- Ирит, иридоциклит;
- Хориоретинит;
- Симпатикова офталмия (СО).

Стомачно-чревни заболявания :

- Остра екзацербация на улцерозен колит и болест на Крон.

Респираторни заболявания :

- Бронхиална астма;
- Аспирационна пневмония;
- Берилиоза;
- Синдром на Льофлер;
- Саркоидоза;
- Фулминантна или дисеминирана туберкулоза (при едновременно прилагана, подходяща противотуберкуозна химиотерапия);
- Умерена или тежка пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (PCP) при пациенти със СПИН (като адювантно лечение).

Хематологични заболявания :

- Автоимунни хемолитична анемия;
- Вродена (еритроидна) хипопластична анемия;
- Еритробластопения (еритроцитна анемия);
- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура при възрастни (може да се прилага само интравенозно: интрамускулното приложение е противопоказано!);
- Вторична тромбоцитопения при възрастни.



Неопластични заболявания (като палиативно лечение):

- Остри левкемии при деца;
- Левкемии и лимфоми при възрастни;
- За подобряване на качеството на живот при пациенти с краен стадий на неопластични заболявания;
- За предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с химиотерапевтично лечение.

Бъбречни заболявания/ едематозни състояния:

- Индуциране на диуреза или ремисия на протеинурия при нефротичен синдром без уремия, идиопатичен или лупус еритематозус.

Неврологични заболявания:

- Мозъчен оток (поради първични и метастатични тумори или след хирургична интервенция или лъчетерапия);
- Остри епизоди на обостряне на множествена склероза;
- Туберкулозен базиларен менингит със субарахноидален блокаж (запушване на дренажа) или запланиран блокаж в комбинация с противотуберкулозна химиотерапия.

Сърдечно-съдови заболявания:

- Кардиогенен шок поради адренокортикална недостатъчност;
- Кардиогенен шок, който не се повлиява от конвенционалното лечение, при суспектна адренокортикална недостатъчност.

Трансплантация на органи:

- За предотвратяване на отхвърляне на трансплантиран орган.

Други патологии:

- В случай на трихинелоза със засягане на нервната система и миокарда (в комбинация с подходящо антипаразитно лечение).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Изискванията за дозиране се променят и трябва да бъдат индивидуализирани въз основа на тежестта на лекуваното заболяване и отговора на пациента, по време на цялата продължителност на лечение. Във всеки конкретен случай, трябва постоянно да се взема решение за съотношението полза/риск.

Контролът на лекуваното заболяване трябва да става с най-ниската възможна доза кортикостероид, използван за възможно най-кратък период от време. Правилната поддържаща доза трябва да се определи чрез намаляване на първоначалната дозировка на лекарството на малки стъпки, през подходящи интервали от време, докато се достигне най-ниската доза, която ще поддържа адекватен клиничен отговор.

Ако след продължителна терапия лекарството трябва да бъде спряно, то трябва да се спре постепенно, а не внезапно (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

След първоначалния спешен период трябва да се обмисли използването на инжекционен препарат с по-дълго действие или перорален препарат.



Приложение като добавъчна терапия:

Като адювантно лечение в случай на животозастрашаващи състояния, доза от 30 mg/kg телесно тегло трябва да се приложи интравенозно (i.v.) за най-малко 30 минути. Тази доза може да се повтаря на всеки 4-6 часа до достигане на 48 часа.

Като добавъчна терапия при други състояния, началната доза ще варира от 10 до 500 mg интравенозно (i.v.), в зависимост от клиничното състояние. Може да са необходими по-големи дози за краткосрочно лечение на тежки, остри състояния. Началните дози до 250 mg трябва да се прилагат интравенозно (i.v.) за период от най-малко 5 минути (болус инжекция), докато по-големите дози трябва да се прилагат за поне 30 минути (интравенозна инфузия).

Следващите дози могат да се прилагат интравенозно (i.v.) или интрамускулно (i.m.) на интервали, определяни от отговора на пациента и клиничното състояние.

Терапията с кортикостероиди е допълнение, а не заместител на конвенционалните терапии.

Пулсова терапия

Интравенозната пулсова терапия с метилпреднизолон, състояща се от приложение на 250 mg, или повече, метилпреднизолон на ден в продължение на няколко дни (обикновено ≤ 5 дни), може да бъде подходяща по време на епизоди на екзацербация или състояния, които не се повлияват от конвенционалната терапия, като: ревматични заболявания, системен лупус еритематозус, оточни състояния, като гломерулонефрит или лупоиден нефрит.

При множествена склероза, която не се повлиява от конвенционалното лечение (или по време на епизоди на обостряне), трябва да се прилага доза от 500 mg на ден като пулсова терапия за 5 дни или дневна доза от 1000 mg за 3 или 5 дни, в продължение на най-малко 30 минути.

Адювантно лечение на РСР (*Pneumocystis carinii* пневмония) при пациенти със СПИН

Кортикостероидната терапия трябва да започне през първите 72 часа от първоначалното антипневмоцистозно лечение.

За да се избегнат проблеми със съвместимостта и стабилността, се препоръчва, когато е възможно, метилпреднизолоновия натриев сукцинат да се прилага отделно от други лекарствени продукти - болусно, с перфузор или чрез система (вижте точка 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа).

Педиатрична популация

Когато се използва при деца на възраст над 3 години, дозите могат да бъдат намалени, но дозата трябва да бъде съобразена по-скоро с тежестта на състоянието и клиничния отговор, отколкото с възрастта или телесното тегло. В педиатрията дневната доза не трябва да бъде по-ниска от 0,5 mg/kg телесно тегло на всеки 24 часа (вижте точка 4.4 Педиатрична популация).

Начин на приложение

Метилпреднизолон Ромфарм може да се прилага като интравенозна (i.v.) или интрамускулна (i.m.) инжекция или инфузия. Интрамускулна (i.m.) инжекция не може



да се прилага повече от 250 mg наведнъж или на едно място, като обемът на инжекцията се увеличава съответно до 8 ml за 500 mg.

Вижте раздел 6.6 за инструкциите за приготвяне.

4.3 Противопоказания

Метилпреднизолонов натриев сукцинат е противопоказан в следните случаи:

- Известна свръхчувствителност към метилпреднизолон или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Системни гъбични инфекции;
- Интратекален път на приложение;
- Епидурален път на приложение.

Приложението на живи или живи, атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имunosупресивни дози кортикостероиди (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Трябва да се използва най-ниската възможна доза кортикостероид за контролиране на лекуваното състояние и когато е възможно редуциране на дозата, намаляването трябва да бъде постепенно.

Тъй като усложненията при лечението с глюкокортикостероиди зависят от големината на дозата и продължителността на лечението, трябва да се вземе решение за съотношението риск/полза за всеки отделен случай по отношение на дозата и продължителността на лечението и дали трябва да се използва ежедневна или интермитентна терапия.

Очаква се едновременното лечение с инхибитори на CYP3A, включително продукти, съдържащи кобцикстат, да повиши риска от системни странични ефекти. Съобщава се за случаи на синдром на Кушинг и потискане на надбъбречните жлези. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата не превишава повишения риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, в който случай пациентите трябва да бъдат наблюдавани за появата им (вж. точка 4.5).

При остра и хронична, първична или вторична надбъбречна недостатъчност, хидрокортизонът или кортизонът се считат за първи терапевтичен избор. При използване на техните синтетични аналози, като метилпреднизолон, е необходимо съпътстващо лечение с минералкортикостероиди, особено в ранна детска възраст и през детството.

Ефекти върху имунната система/имunosупресивни ефекти/повишена чувствителност към инфекции

Глюкокортикостероидите могат да повишат чувствителността към инфекции, могат да маскират някои признаци на инфекция и по време на употребата им могат да се появят нови инфекции; може да има и намалена резистентност и невъзможност за локализиране на инфекцията, когато се използват кортикостероиди. Инфекциите с всеки патоген, включително вирусни, бактериални, гъбични, протозойни или хелминтни организми, във всяка част на тялото, могат да бъдат свързани с употребата на кортикостероиди самостоятелно или в комбинация с други имunosупресивни



средства, които повлияват клетъчния имунитет, хуморалния имунитет или неутрофилното действие. Тези инфекции могат да бъдат умерени, тежки и понякога фатални. С увеличаване на дозата на кортикостероидите се увеличава честотата на възникване на инфекциозни усложнения.

Лицата, лекувани с имunosупресивни лекарства, са по-податливи на инфекции, отколкото здравите индивиди. Варицелата и морбили, например, могат да имат по-сериозен или дори фатален ход при неимунизирани деца или възрастни, получаващи кортикостероидна терапия.

Въпреки това, при пациенти с известни или подозирани паразитни инфекции, като стронгилоиди (нишковидни червеи), кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание. При тези пациенти имunosупресията, причинена от кортикостероиди, може да доведе до стронгилоидна хиперинфекция и разпространение на инфекцията с екстензивна миграция на ларви, често свързана с тежък ентероколит и потенциално фатална Грам-отрицателна септицемия.

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имunosупресивни дози кортикостероиди. Използването на убити или инактивирани ваксини е възможно, но терапевтичният отговор на тези ваксини може да бъде намален. Показаните имунизационни процедури могат да се предприемат при пациенти, получаващи неимunosупресивни дози кортикостероиди.

Употребата на кортикостероиди при активна туберкулоза трябва да се ограничи до тези случаи на фулминантна или дисеминирана туберкулоза, при които кортикостероидът се използва за лечение на заболяването заедно с подходящ противотуберкулозен режим.

Ако кортикостероидите са показани при пациенти с латентна туберкулоза или туберкулинова реактивност, е необходимо внимателно наблюдение, тъй като може да възникне реактивиране на заболяването. При продължителна кортикостероидна терапия тези пациенти трябва да получат химиопрофилактика.

Има съобщения за възникване на сарком на Капоши при пациенти, получаващи кортикостероидна терапия.

Спирането 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 допълващата кортикостероидна терапия е благоприятна при пациенти с разгърнат септичен шок с прояви на надбъбречна недостатъчност. Въпреки това рутинната им употреба при септичен шок не се препоръчва. Един системен обзор на прилагането на кратък курс с високи дози кортикостероиди не подкрепя употребата им. Въпреки това мета-анализи и един обзор предполагат, че по-дълги курсове (5-11 дни) с кортикостероиди в ниски дози могат да понижат смъртността, особено при пациенти със зависим от вазопресори септичен шок.

Възможна е поява на алергични реакции. Поради това, че са наблюдавани макар и редки случаи на кожни реакции и анафилактични/ анафилактоидни реакции при пациенти, получаващи кортикостероидно лечение, се препоръчват съответни предпазни мерки преди приложение, особено при пациенти с анамнеза за лекарствена алергия.

Ендокринни ефекти



При пациенти на кортикостерондна терапия, подложени на необичаен стрес, е показана повишена доза на бързодействащи кортикостероиди преди, по време и след стресовата ситуация.

Фармакологичните дози кортикостероиди, прилагани за продължителни периоди, могат да доведат до хипоталамо-питуитарно -хипофизарно-надбъбречна (НРА) супресия (вторична адренокортикална недостатъчност). Степента и продължителността на предизвиканата адренокортикална недостатъчност варира при различните пациенти и зависи от дозата, честотата, времето на приложение и продължителността на глюкокортикоидната терапия. Този ефект може да бъде сведен до минимум чрез използване на алтернативна дневна терапия.

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

Лекарствено предизвикана 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 възобновена при появата на каквато и да е стресова ситуация.

След рязко прекратяване на глюкокортикостероидите 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 глюкокортикоидната концентрация, отколкото на ниски кортикостероидни нива.

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

При пациентите с хипотиреозидизъм и цироза се наблюдава усилен ефект на кортикостероидите.

Ефекти върху метаболизма и храненето

Кортикостероидите, включително метилпреднизолон, могат да увеличат кръвната захар, да влошат съществуващ диабет и да направят пациентите, подложени на по-продължителна кортикостероидна терапия, по-податливи към захарен диабет.

Психични ефекти

При употребата на кортикостероиди могат да се появят психични нарушения, вариращи от еуфория, безсъние, промени в настроението, промени в личността и тежка депресия до чисто психотични прояви. Също така кортикостероидите 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 се наложи специфично лечение.



При прекратяване на лечението с кортикостероиди се съобщава за психични ефекти; честотата на тези реакции е неизвестна. Пациентите/грижещите се за тях трябва да бъдат окуражавани да търсят медицинска помощ при поява на психична симптоматика, особено при подозрения за депресивни състояния или суицидни мисли. На пациентите/грижещите 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 стероиди.

Ефекти върху нервната система

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с миастения гравис или гърчове.

Въпреки че контролираните клинични проучвания показват, че кортикостероидите са ефективни при ускоряване на разрешаването на остри екзацербации на множествена склероза, те не показват, че кортикостероидите влияят върху крайния изход или естествената история на заболяването. Проучванията показват, че са необходими относително високи дози кортикостероиди, за да се демонстрира значим ефект.

Съобщава се за тежки медицински събития във връзка с интратекалните/епидуралните пътища на приложение (вж. точка 4.8).

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

Очни ефекти

В случай на инфекция на окото с херпес симплекс вирус, метилпреднизолон трябва да се прилага с повишено внимание поради възможна перфорация на роговицата.

Продължителната употреба на кортикостероиди може да доведе до задна субкапсуларна и ядрена катаракта (особено при деца) и екзофталм или повишено вътресочно налягане, което може да доведе до глаукома с възможно увреждане на зрителните нерви. Установяването на вторични гъбични и вирусни инфекции на окото може също да се засили при пациенти, приемащи глюкокортикостероиди.

Може да се докладва нарушение на зрението при системна и локална употреба на кортикостероиди. Ако пациентът има симптоми като замъглено виждане или други зрителни смущения, трябва да се обмисли пациентът да бъде насочен към офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (CSCR), които са били съобщени след употреба на системни и локални кортикостероиди. Централна серозна хориоретинопатия може да доведе до отлепване на ретината. (вижте точка 4.8)

Сърдечни ефекти

Нежеланите реакции на глюкокортикостероидите върху сърдечно-съдовата система, като дислипидемия и хипертония, при прилагане на високи дози и продължителен курс на лечение могат да направят пациентите със съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори по-податливи към допълнителни сърдечно-съдови нежелани реакции.

Съответно, прилагането на кортикостероиди 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. Честотата на усложненията при кортикостероидната терапия може да бъде намалена чрез ниска доза и алтернативна терапия през ден.



Има съобщения за сърдечни аритмии и/или циркулаторен колапс и/или сърдечен арест при бързо приложение на високи интравенозни дози метилпреднизолон (над 0.5 g, приложени за по-малко от 10 минути). Съобщава се за брадикардия по време или след приложение на високи дози метилпреднизолон, която може да не е свързана със скоростта или продължителността на инфузията.

Прилагането на кортикостероиди за системно приложение трябва да става с повишено внимание и само при ясна необходимост в случай на конгестивна сърдечна недостатъчност.

Съдови ефекти

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

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

Стомашно-чревни ефекти

Високи дози кортикостероиди могат да предизвикат остър панкреатит.

Няма универсален консенсус дали кортикостероидите сами по себе си предизвикват пептичните язви, установявани по време на лечението; въпреки това глюкокортикоидната терапия може да маскира симптомите на пептична язва, така че перфорация или кръвоизлив могат да настъпят без значима болка. 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.

Метилпреднизолон трябва да бъдат използван с повишено внимание при неспецифичен улцерозен колит, ако съществува вероятност за застрашаваща перфорация, абсцес или друг вид пиогенна инфекция, дивертикулит, скоростни чревни анастомози или активна или латентна пептична язва, езофагит и гастрит.

Високите дози кортикостероиди могат да предизвикат остър панкреатит.

Хепатобилиарни ефекти

Свързано с лекарството чернодробно увреждане, включително остър хепатит или повишаване на чернодробните ензими, може да възникне в резултат на циклична пулсова интравенозна (i.v.) терапия с метилпреднизолон обикновено при начална доза > 1 g/ден). Съобщават се редки случаи на хепатотоксичност. Времето до поява може да бъде няколко 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. панкуроним). Тази остра миопатия е генерализирана, може да включи очната и дихателна мускулатура и да доведе до квадрипареза. Може да настъпи повишение на креатинкиназата.



Клиничното подобрене или възстановяване след спиране на кортикостероидите може да изисква седмици или години.

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

Ефекти върху бъбреците и пикочните пътища

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Необходимо е повишено внимание при пациенти със системна склероза, тъй като е наблюдавана по-висока честота на склеродермична бъбречна криза при употребата на кортикостероиди, включително метилпреднизолон.

Изследвания

Средни и високи дози хидрокортизон или кортизон могат да причинят повишаване на кръвното налягане, задръжка на сол и вода и повишена екскреция на калий. Тези ефекти е по-малко вероятно да настъпят при синтетичните производни, с изключение на 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 мозъчни травми. Едно многоцентрово проучване показва повишена смъртност на 2-рата седмица и 6-тия месец след нараняване при пациенти, на които е прилаган метилпреднизолонов натриев сукцинат спрямо плацебо. Не е установена причинно-следствена връзка с лечението с метилпреднизолонов натриев сукцинат.

Друга информация

Ацетилсалициловата киселина и нестероидните противовъзпалителни средства трябва да се прилагат внимателно в комбинация с кортикостероиди.

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

Пациенти в старческа възраст

Препоръчва се повишено внимание при продължително лечение с кортикостероид при пациенти в старческа възраст поради потенциално повишен риск от остеопороза, както и повишен риск от задържане на течности, водещо до възможна хипертония.

Педиатрична популация

Растежът и развитието на новородени и деца подложени на продължителна кортикостероидна терапия трябва да се проследява внимателно. Растежът може да се ускори след спиране на лечението с кортикостероиди.

Растежът при деца, приемащи глюкокортикостероидна терапия продължително време в дневна доза, разделена в няколко приема, може да бъде потиснат и прилагането на тази дозова схема трябва да става само при най-спешните състояния. При алтерниращата терапия през ден обикновено се избягва или минимизира тази нежелана реакция.



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

Може да се развие хипертрофична кардиомиопатия след приложение на метилпреднизолон на недоносени новородени и поради това трябва да се извършат подходяща диагностична оценка и наблюдение на сърдечната функция и структура.

Високите дози кортикостероиди могат да доведат до панкреатит при деца.

Хипертрофична кардиомиопатия може да се развие след приложение на метилпреднизолон при преждевременно родени бебета, поради което трябва да се извърши подходяща диагностична оценка и проследяване на сърдечната функция и структура.

Важна информация относно някои помощни вещества

Този продукт съдържа бензилов алкохол, като разтворител:

Метилпреднизолон Ромфарм 250 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор и Метилпреднизолон Ромфарм 500 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор съдържат *бензилов алкохол* като разтворител (вижте точка 2).

Бензиловият алкохол може да причини реакции на свръхчувствителност.

Интравенозното приложение на бензилов алкохол е свързано със сериозни нежелани реакции и смърт при новородени, характеризирани се с депресия на централната нервна система, метаболитна ацидоза, затруднено дишане и високи нива на бензилов алкохол и неговите метаболити, открити в кръвта и урината („гаспинг синдром“).

Въпреки че нормалните терапевтични дози от този продукт обикновено доставят количества бензилов алкохол, които са значително по-ниски от тези, докладвани във връзка с „гаспингсиндрома“, минималното количество бензилов алкохол, при което може да възникне токсичност, не е известно.

Лекарства, съдържащи бензилов алкохол, могат да се използват при новородени само ако е абсолютно необходимо и няма друга алтернатива. Недоносени бебета или новородените с ниско тегло са по-склонни да развият токсичност.

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага повече от 1 седмица при малки деца (на възраст под 3 години), тъй като има повишен риск от кумулация при тях.

Големи обеми трябва да се използват само с повишено внимание и ако е необходимо, особено при лица с чернодробно или бъбречно увреждане, както и при бременни или кърмачки, поради риска от кумулиране и токсичност (метаболитна ацидоза) (вижте точка 4.6).

Този продукт съдържа натрий:

Метилпреднизолон Ромфарм 250 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор съдържа 27,58 mg натрий във всеки флакон, което е еквивалентно на 1,38 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Метилпреднизолон Ромфарм 500 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор съдържа 55,37 mg натрий във всеки флакон, което е еквивалентно на 2,77 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Метилпреднизолон е субстрат на цитохром Р450 ензимната система (СУР) и основно се метаболизира чрез СУР3 А4 ензимите. СУР3А4 е доминиращият и най-многоброен ензим от най-многобройната СУР подгрупа в черния дроб на възрастни хора. Той катализира 6β-хидроксиране на стероиди, основният метаболитен етап във фаза I, както за ендогенните, така и за синтетичните кортикостероиди. Много други субстанции също са субстрати на СУР3А4, за някои от които (както и други лекарства) е доказано, че променят метаболизма на глюкокортикоидите чрез индуциране (повишаване) или инхибиране на ензима СУР3А4.

ИНХИБИТОРИ на СУР3А4: Лекарствата, които инхибират активността на СУР3А4, обикновено намаляват чернодробния клирънс и повишават плазмената концентрация на лекарствата, които са субстрати на СУР3А4, като метилпреднизолон. В присъствието на инхибитор на СУР3А4 може да е необходимо дозата на метилпреднизолон да се титрира, за да се избегне стероидна токсичност.

ИНДУКТОРИ на СУР3А4: Лекарствата, които индуцират активността на СУР3А4, обикновено повишават чернодробния клирънс, което води до намалена плазмена концентрация на лекарства, които са субстрати на СУР3А4. Едновременното приложение може да изисква увеличаване на дозата на метилпреднизолон за постигане на желатия резултат.

СУР3А4 СУБСТРАТИ: В присъствието на друг СУР3А4 субстрат, чернодробният клирънс на метилпреднизолон може да бъде засегнат, като се налагат съответните корекции на дозата. Възможно е нежеланите реакции, свързани с употребата на едно от двете лекарства самостоятелно, да настъпят с по-голяма вероятност при съвместното им приложение.

ЕФЕКТИ, НЕ-МЕДИРАНИ ОТ СУР3А4: Други взаимодействия и ефекти, които възникват при метилпреднизолон, са описани в таблица I по-долу.

Таблица I предоставя списък и описания на най-честите и/или клинично важни лекарствени взаимодействия или ефекти на метилпреднизолон.

Таблица 1. Важни взаимодействия/ефекти на лекарствен продукт или вещество с метилпреднизолон

Клас или тип лекарствен продукт – лекарствен продукт или субстанция	Взаимодействие/Ефект
Антибактериално - ИЗОНИАЗИД	СУР3А4 ИНХИБИТОР. В допълнение метилпреднизолон може да увеличи степента на ацетиране и клирънс на изониазид.
Антибиотик, противотуберкулозен - РИФАМПИЦИН	СУР3А4 ИНДУКТОР
Антидиабетни средства	Тъй като кортикостероидите могат да повишат концентрациите на кръвната захар, може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетните средства.
Антисметик - АПРЕПИТАНТ - ФОСАПРЕПИТАНТ	СУР3А4 ИНХИБИТОРИ (и СУБСТРАТИ)
противогъбични - ИТРАКОНАЗОЛ - КЕТОКОНАЗОЛ	СУР3А4 ИНХИБИТОРИ (и СУБСТРАТИ)



Антихипертензивни	Може да се наложи коригиране на дозата на антихипертензивните лекарства, тъй като глюкокортикоидите могат да причинят повишаване на кръвното налягане (минералокортикоиден ефект).
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 кортикостероиди. По тази причина коагулационните показатели трябва да бъдат проследявани, за да се поддържат желаните антикоагулантни ефекти.
Антихолинергици - НЕРВНО-МУСКУЛНИ БЛОКЕРИ	Кортикостероидите могат да повлияят ефекта на антихолинергиците. 1) Съобщава се за остра миопатия при едновременна употреба на високи дози кортикостероиди и антихолинергици, като невромускулни блокери (Вижте точка 4.4) 2) Съобщава се за антагонизъм на невромускулните блокиращи ефекти на панкуроний и векуроний при пациенти, приемащи кортикостероиди. Това взаимодействие може да се очаква с всички конкурентни невромускулни блокери.
Антихолинестеразни	Стероидите могат да намалят ефектите на антихолинестеразните средства при миастения гравис.
Антиконвулсанти - КАРБАМАЗЕПИН	СУРЗА4 ИНДУКТОР (и СУБСТРАТ)
Антиконвулсанти - ФЕНОБАРБИТАЛ - ФЕНИТОИН - ПРИМИДОН	ИНДУКТОРИ на СУРЗА4
Антипсихотици	Когато се използва едновременно с кортикостероиди, може да се наложи корекция на дозата.
Анксиолитици	Когато се използва едновременно с кортикостероиди, може да се наложи корекция на дозата.
Антивирусни средства - HIV-ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ	СУРЗА4 ИНХИБИТОРИ (и СУБСТРАТИ) 1) Протеазните инхибитори, като индинавир и ритонавир, могат да повишат плазмените концентрации на кортикостероидите 2) Кортикостероидите могат да индуцират метаболизма на HIV-протеазните инхибитори, което води до намалени плазмени концентрации
Фармакокинетични подобрители - КОБИЦИСТАТ	ИНХИБИТОРИ на СУРЗА4 (вижте точка 4.4)
Инхибитори на ароматазата - АМИНОГЛУТЕТИМИД	Индуцираната от аминоклутетимид надбъбречна супресия може да влоши ендокринните промени, причинени от продължително лечение с глюкокортикоиди.



Контрацептиви (перорални) - ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ/ НОРЕТИСТЕРОН	СУРЗА4 ИНХИБИТОР (и СУБСТРАТ)
ГРЕЙПФРУТОВ СОК	СУРЗА4 ИНХИБИТОР
Имуносупресор - ЦИКЛОСПОРИН	СУРЗА4 ИНХИБИТОР (и СУБСТРАТ) 1) Взаимно инхибиране на метаболизма възниква при едновременна употреба на циклоспорин и метилпреднизолон, което може да повиши плазмените концентрации на едното или и на двете лекарства. Поради това е възможно нежеланите реакции, свързани с употребата на едно от двете лекарства самостоятелно, да се появят, по-вероятно, при съвместното им приложение. 2) Има съобщения за конвулсии при едновременна употреба на метилпреднизолон и циклоспорин.
Имуносупресор - ЦИКЛОФОСФАМИД - ТАКРОЛИМУС	СУРЗА4 СУБСТРАТИ
Имуносупресор - МЕТОТРЕКСАТ	Когато се използват имуносупресивни средства като метотрексат, може да се наложи намаляване на дозата на кортикостероида (вижте точка 4.4).
Блокер на калциевите канали - ДИЛТИАЗЕМ	СУРЗА4 ИНХИБИТОР (и СУБСТРАТ)
Средства, изчерпващи калия	Когато кортикостероидите се прилагат едновременно с калий-изчерпващи средства (т.е. диуретици), пациентите трябва да се наблюдават внимателно за развитие на хипокалиемия. Съществува и повишен риск от хипокалиемия при едновременна употреба на кортикостероиди с амфотерицин В, ксантин или бета2 агонисти. Едновременната употреба на сърдечни гликозиди (напр. дигиталис) и кортикостероиди (чрез минералокортикоидно действие) може да увеличи загубата на калий, особено ако пациентът приема и диуретици, което може да изложи на риск пациентите, приемащи сърдечни гликозиди, тъй като хипокалиемията повишава токсичността на тези лекарства.
Макролиден антибактериален - КЛАРИТРОМИЦИН - ЕРИТРОМИЦИН	СУРЗА4 ИНХИБИТОРИ (и СУБСТРАТИ)
Макролиден антибактериален - ТРОЛЕАНДОМИЦИН	СУРЗА4 ИНХИБИТОР
НСПВС (нестероидни противовъзпалителни лекарства) - висока доза АСПИРИН (ацетилсалицилова	1) Може да има повишена честота на стомашно-чревна кървене и язва, когато кортикостероидите се дават с НСПВС. 2) Метилпреднизолон може да увеличи клирънса на високи дози аспирин, което може да доведе до



киселина)	понижени серумни нива на салицилат. Прекратяването на лечението с метилпреднизолон може да доведе до повишени серумни нива на салицилат, което може да доведе до повишен риск от салицилатна токсичност
Симпатикомиметици - САЛБУТАМОЛ - ЕФЕДРИН	Едновременната употреба на кортикостероиди и симпатикомиметици (напр. салбутамол или ефедрин) може да засили техния ефект.

Несъвместимости

За да се избегнат проблеми със съвместимостта и стабилността, се препоръчва метилпреднизолонов натриев сукцинат да се прилага отделно от други вещества, които се прилагат по интравенозния (i.v.) път на приложение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

При проучвания при животни е доказано, че кортикостероидите увреждат фертилитета (вж. точка 5.3).

Бременност

Проучвания при животни са показали, че приложени върху майчиния организъм във високи дози, кортикостероидите могат да предизвикат малформации на плода (вж. точка 5.3). Въпреки това, когато се прилагат при бременни жени, кортикостероидите изглежда не причиняват вродени аномалии. Тъй като не са провеждани съответни 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 за плода.

Някои кортикостероиди преминават лесно през плацентата. Едно ретроспективно проучване открива повишена честота на случаи на новородени с ниско за гестационната възраст тегло, родени от майки, приемали кортикостероиди. Новородените от майки, които са получавали високи дози кортикостероиди по време на бременността, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и оценявани за белези на надбъбречна недостатъчност, въпреки че неонаталната надбъбречна недостатъчност се среща рядко при новородени, изложени на кортикостероиди *in utero*.

Не са известни ефекти на кортикостероидите върху родовата дейност или изгонването на плода.

Разтворителя за инжекционен разтвор на Метилпреднизолон Ромфарм съдържа бензилов алкохол като консервант. Бензиловият алкохол може да премине през плацентата (вижте в точка 4.4 Важна информация относно някои помощни вещества).

Кърмене

Кортикостероидите се екскретират в майчиното мляко.

Кортикостероидите, проникнали в кърмата, могат да потиснат растежа и да повлияят на ендогенното производство на глюкокортикоиди при кърмачета.

Тъй като не са провеждани адекватни проучвания с глюкокортикоиди върху човешката репродукция, този лекарствен продукт трябва да се използва по време на кърмене само след внимателна оценка на съотношението полза/риск за майката и кърмачето.



Разтворителя за инжекционен разтвор на Метилпреднизолон Ромфарм съдържа бензилов алкохол като консервант. Бензиловият алкохол, присъстващ в майчиния серум, има вероятност да премине в кърмата и може да се абсорбира през устата от кърмаче (вижте точка 4.4 Важна информация относно някои помощни вещества).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са докладвани при противопоказани начини на приложение: интратекално/епидурално: арахноидит, функционално стомашно-чревно разстройство/дисфункция на пикочния мехур, главоболие, менингит, парапареза/параплегия, гърчове, сензорни нарушения. Честотата на тези нежелани реакции обаче не може да бъде оценена.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблицата по-долу, са представени нежеланите реакции, изброени според системно-органната класификация и честота: много чести ($> 1/10$), чести ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($> 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($> 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена въз основа на наличните данни). Във всяка честотна група нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции

MedDRA Системо-органен клас	Честота :	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция (включително повишена чувствителност и маскиране на инфекции)
	С неизвестна честота	Опортюнистична инфекция, перитонит [#] .
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Левкоцитоза.
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Свръхчувствителност (анафилактична реакция или анафилактоидна реакция)
Ендокринни нарушения	Чести	Кушингоиден статус:
	С неизвестна честота	Хипопитуитаризъм; стероиден синдром на отнемане



Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Задържане на натрий, задържане на течности.
	С неизвестна честота	Метаболитна ацидоза, ендокридна липоматоза, хипокалиемична алкалоза, дислипидемия, нарушен глюкозен толеранс, повишени нужди от инсулин (или перорални хипогликемични средства при диабетици), липоматоза, повишен апетит (което може да доведе до наддаване на тегло).
Психични разстройства	Чести	Афективно разстройство (включително депресия, еуфория).
	С неизвестна честота	Афективно разстройство (афектна лабилност, лекарствена зависимост и суицидни мисли), психотични разстройства (включително мания, делюзия, халюцинации и шизофрения), объркване; безпокойство; абнормно поведение; безсъние; раздразнителност.
Нарушения на нервната система	С неизвестна честота	Повишено вътречерепно налягане (с оток на папилата [доброкачествена вътречерепна хипертония]), гърчове; амнезия, когнитивно увреждане, замаяност, главоболие.
Нарушения на очите	Чести	Хориоретинопатия, катаракта.
	С неизвестна честота	Глаукома, екзофталмос, замъглено зрение (вижте също точка 4.4).
Нарушения на ухото и лабиринта	С неизвестна честота	Световъртеж.
Сърдечни нарушения	С неизвестна честота	Застойна сърдечна недостатъчност (при предразположени пациенти), аритмия.
Съдови нарушения	Чести	Тромботични инциденти, хипертония.
	С неизвестна честота	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Белодробна емболия, хълцање.
Стомачно-чревни нарушения	Чести	Пептична язва (с възможна перфорация и кръвоизлив).
	С неизвестна честота	Чревна перфорация, стомашен кръвоизлив, панкреатит, улцерозен езофагит, езофагит, подуване на корема; коремна болка; диария; диспепсия; гадене.
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит ⁺ , повишаване на чернодробните ензими (напр.



		повишен AST, повишен ALT, алкална фосфатаза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Ехимоза, атрофия на кожата, акне.
	С неизвестна честота	Ангиедем, хирзутизм, петехии, еритема, хиперхидроза, стрии по кожата, обрив, сърбеж, уртикария, кожна хипопигментация.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулна слабост, остеопороза, забавяне на растежа.
	С неизвестна честота	Миалгия, миопатия, мускулна атрофия, остеонекроза, патологична фрактура, невропатична артропатия, артралгия.
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	С неизвестна честота	Нередовна менструация.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Нарушено заздравяване на рани, периферни отоци.
	С неизвестна честота	Умора, неразположение, реакции на мястото на инжектиране.
Изследвания	Чести	Намалено ниво на калий в кръвта.
	С неизвестна честота	Повишено вътреочно налягане, понижен въглехидратен толеранс, повишен калций в урината, повишена урея в кръвта, потискане на реакциите към кожни тестове [*]
Наранявания, отравяния и процедурни усложнения	С неизвестна честота	Спинална компресионна фрактура; руптура на сухожилие.

[#] Перитонитът може да бъде основният признак или симптом за началото на стомашно-чревно разстройство, като перфорация, обструкция или панкреатит (вижте точка 4.4)

[†] Има съобщения за хепатит при интравенозно приложение (вж. точка 4.4).

^{*} не е термин на MedDRA

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 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма клиничен синдром, съответстващ на остро предозиране с кортикостероиди.

Съобщенията за остра токсичност и/или смърт след предозиране на кортикостероиди са



редки. В случай на предозиране няма специфичен антидот, лечението е поддържащо и симптоматично.

Метилпреднизолонът подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: кортикостерони за системно приложение, глюкокортикоиди, АТС код: H02AB04

Натриевата сол на сукцинатния естер на метилпреднизолон е синтетичен стероид с мощно противовъзпалително действие, превъзхождащо това на преднизолон и по-ниска склонност към задържане на натрий и вода.

Метилпреднизолонов натриев сукцинат има същия метаболизъм и противовъзпалително действие като метилпреднизолон. Приложени парентерално в еквивалентни количества, двете молекули демонстрират еквивалентна биологична активност. Относителната ефективност на метилпреднизолон в сравнение с хидрокортизон, оценено чрез потискане на броя на еозинофилите след интравенозно приложение, е поне 5:1. Това съотношение корелира добре с относителната *per os* ефикасност на метилпреднизолон и хидрокортизон.

Инжекцията с метилпреднизолон може да се използва интрамускулно (i.m.) и интравенозно (i.v.) при лечението на патологични състояния, при които е необходимо бързо и интензивно хормонално действие. Метилпреднизолон има мощни противовъзпалителни, имunosупресивни и антиалергични ефекти.

Максималният клинически отговор обикновено се наблюдава в рамките на 4-6 часа след приложението, но в случаи като бронхиална астма, значително клиническо подобрене може да се наблюдава в рамките на 1-2 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метилпреднизолон е линейна, независимо от пътя на приложение.

Абсорбция

Установено е, че степента на абсорбция на свободния метилпреднизолон след интравенозно (i.v.) и интрамускулно (i.m.) приложение е еквивалентна и значително по-голяма от тази след приложение на перорален разтвор и перорални таблетки метилпреднизолон. Тъй като степента на абсорбция на метилпреднизолон след интравенозно (i.v.) и интрамускулно (i.m.) приложение е еквивалентна, въпреки че по-голямото количество хемисукцинатен естер достига до общата циркулация след интравенозно (i.v.) приложение, изглежда, че естерът се конвертира в тъканите след интрамускулно (i.m.) инжектиране с последваща абсорбция под формата на свободен метилпреднизолон.

Разпределение



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

Биотрансформация

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

Метаболизмът в черния дроб се осъществява предимно чрез CYP3A4. (За списък с лекарствени взаимодействия, основан на CYP3A4-медиран метаболизъм, вижте точка 4.5).

Метилпреднизолон, като много субстрати на CYP3A4, може също да бъде субстрат на АТР-свързващият касетен участък (ABC) на транспортния р-гликопротеин, повлияващ разпределението му в тъканите и взаимодействията с други лекарства.

Основните му метаболити се образуват в черния дроб. Метилпреднизолон е средно дълго действащ глюкокортикоид. Плазменният му полуживот е 2-4 часа, а биологичният полуживот е 12-36 часа.

Резултатите от едно проучване показват, че натриево-сукцинатния естер на метилпреднизолон бързо и в голяма степен се превръща в активната молекула на метилпреднизолон, независимо от начина на приложение. *In vivo*, метилпреднизолон натрисв сукцинат се хидролизира от плазмените холинестерази. Плазмената концентрация на метилпреднизолон се определя чрез ВЕТХ (високоэффективна течна хроматография). При 14 здрави доброволци от мъжки пол средната пикова серумна концентрация достига 454 ng/ml през първия час след прилагане на 40 mg метилпреднизолон натриев сукцинат интрамускулно (i.m.). До дванадесетия час плазмената концентрация намалява до 31,9 ng/ml. 18 часа след прилагането метилпреднизолонът е неоткриваем. На базата на стойността на площта под кривата концентрация-време AUC, показател за пълната лекарствена абсорбция е установено, че метилпреднизолонов -натриев сукцинат, приложен перорално, е еквивалентен на същата доза от лекарството, приложена интравенозно.

Елиминиране

Метилпреднизолон се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити и се екскретира главно чрез бъбреците и жлъчката в конюгирани (глюкурониди, сулфати) и неконюгирани форми.

Средният елиминационен полуживот за общия метилпреднизолон е в диапазона от 1.8 до 5,2 часа. Общият клирънс е приблизително 5 до 6 ml/min/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичността при многократно приложение не са идентифицирани неочаквани рискове. Токсичността, наблюдавана при проучванията с многократни дози, е тази, която се очаква да се прояви при продължителна експозиция на екзогенни кортикостероиди.

Канцерогенност



Формално, метилпреднизолон не е изследван в проучвания за канцерогенност при гризачи. Други глюкокортикоиди са изпитвани за канцерогенност върху мишки и плъхове с вариабилни резултати. Въпреки това, публикуваните данни показват, че няколко подобни глюкокортикоиди, по-специално будезонид, преднизолон и триамцинолон ацетонид, могат да повишат честотата на поява на аденоми и хепатоцелуларен карцином след перорално приложение в питейната вода на мъжки плъхове. Тези туморогенни ефекти се проявяват при дози, по-ниски от типичните клинични дози, на база телесна повърхност (mg/m^2).

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 метаболитно активиране в *Salmonella typhimurium* при 250 до 2000 $\mu\text{g}/\text{петри}$ или при изпитване на генна мутация в клетка на бозайник с използване на клетки от яйчник на китайски хамстер при 2 000 до 10 000 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Метилпреднизолоновият сулפטанат не индуцира нереперативен ДНК синтез в първични хепатоцити на плъх при 5 до 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ метилпреднизолонов сулפטанат. Освен това, прегледът на публикувани данни показва, че преднизолоновият фарнезилат (PNF), който е структурно подобен на метилпреднизолон, няма мутагенни ефекти, със и без метаболитна активация в щамове *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli* при концентрации от 312 до 5000 $\mu\text{g}/\text{петри}$. В клетъчна линия от фибробласти на китайски хамстер, PNF предизвиква слабо повишаване на честотата на поява на структурни хромозомни аберации с метаболитна активация при най-високата изследвана концентрация от 1500 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Доказано е, че кортикостероидите редуцират фертилитета, когато се прилагат на плъхове. Мъжки плъхове, на които е прилаган кортикостерон в дози от 0,10 и 25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$ с подкожна инжекция веднъж дневно в продължение на 6 седмици, са чифтосани с нетретирани женски плъхове. Високата доза е редуцирана до 20 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$ след ден петнадесети. При плъхове кортикостеронът предизвиква намаляване на семепните запушалки, броя на имплантациите и жизнеспособните фетуси. Доказано е, че кортикостероидите са тератогенни при много видове, когато се прилагат в дози, еквивалентни на дозата при хора. При репродуктивни проучвания при животни е установено, че глюкокортикоидите, като метилпреднизолон, повишават честотата на малформации (разцепено небце, скелетни малформации), ембрио-фетална смъртност (напр. повишаване на резорбциите) и забавяне на вътреутробния растеж.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Метилпреднизолон Ромфарм 250 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев хидрогенфосфат безводен
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Разтворител

Бензилов алкохол
Вода за инжекции



Метилпреднизолон Ромфарм 500 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев хидрогенфосфат безводен

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Разтворител

Бензилов алкохол

Вода за инъекции

6.2 Несъвместимости

Интравенозната съвместимост и стабилността на разтворите на метилпреднизолонов натриев сукцинат и с други лекарства в интравенозни смеси зависят от pH на сместа, концентрацията, времето, температурата и способността на метилпреднизолона да се разтваря.

За да се избегнат проблеми със съвместимостта и стабилността, Метилпреднизолон Ромфарм за инфузия трябва да се използва самостоятелно, да не се смесва с други лекарства. Следният, неизчерпателен, списък от продукти са физично несъвместими с метилпреднизолонов натриев сукцинат: алопуринол натрий, доксапрам хидрохлорид, тигециклин, дилтиазем хидрохлорид, калциев глюконат, векурониев бромид, рокурониев бромид, цизатракуриум безилат, гликопиролат, пропофол.

Това лекарство може да се смесва само с лекарства или електролити, изброени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон :

Метилпреднизолон Ромфарм 250 mg/4 ml флакон с прах + ампула Разтворител: 2 години

Метилпреднизолон Ромфарм 500 mg/8 ml флакон с прах + ампула с разтворител : 2 години

След реконституиране с разтворител:

Доказана е химичната и физична стабилност по време на употреба за 48 часа при 15-25°C за приготвения разтвор, като се използва бактериостатична вода за инъекции, като разтворител.

Разреден разтвор:

Приготвеният разтвор може да бъде допълнително разреден с 5% разтвор на глюкоза или с 5% разтвор на глюкоза и 0,9% разтвор на натриев хлорид. От микробиологична гледна точка, разреденият разтвор (инфузионен разтвор) трябва да се използва незабавно.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/разтваряне/разреждане изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Метилпреднизолон Ромфарм 250 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 комплект съдържа:

Прах за инжекции, 250 mg: Флакон от безцветно стъкло тип I, затворен с бромбутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка с бяло пластмасово капаче + 1 прозрачна стъклена ампула, съдържаща 4 ml разтворител.

Опаковка: 1 комплект.

Метилпреднизолон Ромфарм 500 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 комплект съдържа:

Прах за инжекции, 500 mg: Флакон от безцветно стъкло тип I, затворен с бромбутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка със синьо пластмасово капаче + 1 прозрачна стъклена ампула, съдържаща 7,8 ml разтворител.

Опаковка: 1 комплект.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне

За приготвяне на инжекционни разтвори, метилпреднизолонът трябва първо да се разтвори. При асептични условия добавете разтворителя към флакона със стерил прах. Използвайте само предписания разтворител.

Разклатете флакона, докато прахът се разтвори напълно.

За да изтеглите дозата от флакона, вкарайте иглата вертикално през центъра на запушалката, докато върхът на иглата стане видим.

За да се избегнат неразтворени частици или промяна в цвета, инжекцията трябва да се провери визуално преди употреба. Ако се виждат частици или се наблюдава обезцветяване, разтворът трябва да се унищожи.

Завъртете флакона и изтеглете необходимата доза.

Приготвеният инжекционен разтвор може да се използва само веднъж, останалото количество трябва да се изхвърли.

За интрамускулни и интравенозни инжекции не е необходимо допълнително разреждане.

Разреждане

За приготвяне на разтвор за интравенозна инфузия, приготвеният разтвор може да бъде допълнително разреден с 5% разтвор на глюкоза или с 5% разтвор на глюкоза и 0.9% разтвор на натриев хлорид.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

