

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20050952
Разрешение №	71109 / 11-02-2026
ВГ/МА/МР -	
Доброжелател №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Медрол 4 mg таблетки
Medrol 4 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 4 mg метилпреднизолон (methylprednisolone).

Помощни вещества с известно действие: лактоза, захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Полуовална, елипсоидна, бяла таблетка с надпис „MEDROL 4” от едната страна и двойна делителна черта от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ендокринни заболявания

Първична или вторична адренкортикална недостатъчност (хидрокортизон или кортизон са средствата на първи избор; при необходимост могат да бъдат прилагани синтетични аналози едновременно с минералкортикоиди; добавъчната терапия с минералкортикоиди е особено важна в кърмаческа възраст).

- Вродена надбъбречна хиперплазия
- Негноен тиреоидит
- Хиперкалциемия във връзка с карцином

Неендокринни заболявания

1. Ревматични заболявания

Като адювантна терапия за краткосрочно приложение (с цел преодоляване на остър епизод или екзацербация) при:

- | | |
|--|-------------------------------|
| • Псориатичен артрит | • Остър подагрозен артрит |
| • Ревматоиден артрит, включително ювенилен ревматоиден артрит (определени случаи изискват поддържаща терапия с ниски дози) | • Посттравматичен остеоартрит |
| • Анкилозиращ спондилит | • Синовит при остеоартрит |
| • Остър и подостър бурсит | • Епикондилит |
| • Остър неспецифичен тендосиновит | |

2. Колагенози

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

- | | |
|-------------------------------|---------------------------|
| • Системен лупус еритематозус | • Остър ревматичен кардит |
|-------------------------------|---------------------------|



- Системен дерматомиозит (полимиозит)
- Гигантоклетъчен артериит

3. Кожни заболявания

- Пемфигус
- Булозен херпетиформен дерматит
- Тежка форма на еритема мултиформе (синдром на Стивънс-Джонсън)
- Ексфолиативен дерматит
- Микозис фунгоидес
- Тежък псориазис
- Тежък себорейен дерматит

4. Алергични състояния

Контрол на тежки или инвалидизиращи алергични състояния, рефрактерни към адекватни опити за конвенционално лечение:

- Сезонен или несезонен алергичен ринит
- Серумна болест
- Бронхиална астма
- Реакции на лекарствена свръхчувствителност
- Контактен дерматит
- Атопичен дерматит

5. Очни заболявания

Тежки остри и хронични алергични и възпалителни процеси, засягащи окото и неговите придатъци, като:

- Алергични язви на корнеалния ръб
- Херпес зостер офталмикус
- Възпаление на предния очен сегмент
- Дифузен заден увеит и хориоидит
- Офталмия симпатика
- Алергичен конюнктивит
- Кератит
- Хориоретинит
- Неврит на зрителния нерв
- Ирит и иридоциклит

6. Респираторни заболявания

- Симптоматична саркоидоза
- Синдром на Льофлер, неподатлив на лечение с други средства
- Берилиоза
- Фулминантна или дисеминирана белодробна туберкулоза при едновременно приложение на съответни антитуберкулозни средства
- Аспирационен пневмонит

7. Хематологични заболявания

- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура при възрастни
- Вторична тромбоцитопения при възрастни
- Придобита (автоимунна) хемолитична анемия
- Еритробластопения (еритроцитна анемия)
- Вродена (еритроидна) хипопластична анемия

8. Онкологични заболявания

За палиативно лечение на:

- Левкози и лимфоми при възрастни
- Остра левкоза при деца



9. Оточни състояния

- За индукция на диуреза или ремисия на протеинурията при нефрозен синдром – без уремия, идиопатичен или дължащ се на лупус еритематозус

10. Гастроинтестинални заболявания

За преодоляване на критичен период на заболяването при:

- Улцерозен колит
- Регионален ентерит

11. Нервната система

- Остра екзацербация на множествена склероза
- Третиране на оток, свързан с мозъчен тумор

12. Органна трансплантация

13. Разни

- Туберкулозен менингит със субарахноиден блокаж или заплашващ блокаж, когато се използва едновременно със съответна противотуберкулозна химиотерапия
- Трихинелоза със засягане на нервната система или миокарда.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Началната доза Медрол таблетки може да варира в зависимост от лекуваното заболяване. При по-леки случаи обикновено са достатъчни по-ниски дози, макар че при някои пациенти може да са необходими по-високи начални дози. Клинични ситуации, при които може да е показана терапия с високи дози, включват мозъчен оток (200 до 1 000 mg на ден), органна трансплантация (до 7 mg/kg на ден) и множествена склероза. Доказано е, че схеми с перорален метилпреднизолон 500 mg/ден за 5 дни или 1 000 mg/ден за 3 дни са ефективни при лечение на остри екзацербации на множествена склероза. Ако не се постигне задоволителен клиничен резултат след разумен период от време, лечението с Медрол таблетки трябва да се преустанови и пациентът да бъде прехвърлен на друга терапия. Ако лекарството трябва да бъде спряно след дългосрочна терапия, препоръчително е това да стане постепенно, а не внезапно.

След установяване на положителен клиничен отговор подходящата поддържаща доза трябва да се определи чрез намаляване на началната доза на подходящи интервали от време, докато се достигне минималната доза, която ще поддържа адекватен клиничен резултат. Трябва да се има предвид, че е необходимо постоянно проследяване по отношение на дозировката. Ситуациите, при които може да е необходима корекция на дозата, включват промени в клиничния статус в резултат на ремисии или екзацербации на болестния процес, индивидуален терапевтичен отговор на пациента, както и ефект на излагане на пациента на стресови ситуации, които не са директно свързани с лекуваното заболяване. В последната ситуация може да се наложи увеличаване на дозата на Медрол таблетки за определен период от време, в зависимост от състоянието на пациента.

Трябва да се подчертае, че дозовите изисквания са променливи и трябва да бъдат индивидуализирани в зависимост от лекуваното заболяване и клиничния отговор на пациента.

Алтернираща терапия през ден

При алтерниращата терапия през ден с кортикостероиди обичайните дневни дози се прилагат като еднократна доза през ден сутрин. Целта на този начин на лечение е да се



осигурят положителните ефекти на кортикостероидите при пациенти, при които е необходима дългосрочна терапия, като в същото време се сведат до минимум определени нежелани лекарствени реакции, включително потискане на хипофизата и надбъбрека, къшингоидно състояние, симптоми на отнемане на кортикоидите и потискане на растежа при деца.

4.3 Противопоказания

Медрол таблетки е противопоказан при пациенти, които имат:

- Системни микотични инфекции
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Имunosупресивни ефекти/повишена чувствителност към инфекции

Кортикостероидите могат да повишат чувствителността към инфекция, може да маскират някои признаци на инфекция, да обострят съществуващи инфекции, да повишат риска от реактивация или обостряне на латентни инфекции и могат да се появят нови инфекции по време на тяхната употреба. Когато се използват кортикостероиди, може да има намалена резистентност и невъзможност да се локализира инфекцията. Инфекции с всякакви патогени, включително вирусни, бактериални, гъбични, протозойни или хелминтни организми, на всяка локализация в тялото могат да се свържат с употребата на кортикостероиди самостоятелно или в комбинация с други имunosупресивни лекарства, които засягат клетъчния имунитет, хуморалния имунитет или неутрофилната функция. Тези инфекции могат да бъдат леки, но могат да са тежки и понякога фатални. С повишаването на дозите на кортикостероидите степента на поява на инфекциозни усложнения се повишава.

Проследявайте за развитие на инфекции и обмислете спиране на кортикостероидите или намаляване на дозата, както е необходимо.

Лица, които приемат лекарства, потискащи имунната система, са по-чувствителни към инфекции от здравите индивиди. Варицела и шарка, например могат да протекат много по-тежко или дори фатално при неимунизирани деца или при възрастни на кортикостероиди.

Приложението на живи или живи, атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имunosупресивни дози кортикостероиди. Убити или инактивирани ваксини могат да се прилагат при пациенти, получаващи имunosупресивни дози кортикостероиди; отговорът към такива ваксини обаче може да е отслабен. Показани имунизационни процедури могат да се проведат при пациенти, получаващи неимunosупресивни дози кортикостероиди.

Употребата на кортикостероиди при активна туберкулоза трябва да се ограничи до случаи на фулминантна или дисеминирана туберкулоза, при които кортикостероидите се използват за контролиране на болестта заедно с подходящ противотуберкулозен режим. Ако кортикостероидите са показани при пациенти с латентна туберкулоза или турбекулинова реактивност, е необходимо строго наблюдение, тъй като може да настъпи реактивиране на заболяването. По време на продължителна кортикостероидна терапия тези пациенти трябва да получават хемофилактика.

Съобщава се за поява на саркома на Капоши при пациенти, получаващи кортикостероидна 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 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.

Ефекти върху имунната система

Могат да настъпят алергични реакции (напр. ангиоедем).

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 алергия към друго лекарство.

Това лекарство съдържа лактоза, получена от краве мляко. Трябва да се обръща особено внимание при пациенти с известна или подозирана свръхчувствителност към краве мляко или неговите съставки, или други млечни продукти, тъй като може да съдържа следи от млечни съставки.

Ендокринни ефекти

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

Фармакологични дози кортикостероиди, прилагани за продължителни периоди, могат да доведат до хипоталамо-хипофизна-надбъбречна супресия (вторична надбъбречна недостатъчност). Степента и продължителността на предизвиканата надбъбречна недостатъчност варират между различните пациенти и зависят от дозата, честотата, времето на приложение и продължителността на глюкокортикоидната терапия. Този ефект може да се минимизира, като се използва алтернираща терапия през ден (вж. точка 4.2).

Освен това може да настъпи остра надбъбречна недостатъчност, водеща до фатален изход, ако глюкокортикостероидите се прекъснат внезапно.

Лекарственоиндуцираната надбъбречна недостатъчност може да се минимизира чрез постепенно намаляване на дозата. Този вид относителна недостатъчност може да персистира месеци след спиране на терапията, затова във всякакви случаи на стрес по време на този период трябва да се възстанови хормоналното лечение.

След рязко прекратяване на глюкокортикостероидите може да възникне стероиден „синдром на отнемане”, който привидно не е свързан с надбъбречната 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 внезапната промяна на глюкокортикостероидната 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.

При пациентите с хипотиреоидизъм се наблюдава усилен ефект на кортикостероидите.

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



При пациенти, лекувани с метилпреднизолон, и с 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.

Метаболизъм и хранене

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

Психични ефекти

При употребата на кортикостероиди могат да настъпят психични нарушения, вариращи от еуфория, безсъние, промени в настроението, промени на личността и тежка депресия до открити психотични прояви. Също така кортикостероидите могат да влошат съществуваща емоционална нестабилност или склонност към психоза.

При употребата на системни кортикостероиди могат да настъпят потенциално тежки психиатрични нежелани реакции (вж. точка 4.8). Симптомите обикновено се проявяват в рамките на няколко дни или седмици след започване на лечението. Повечето реакции отшумяват или след намаляване на дозата, или след прекратяване на лечението, въпреки че може да е необходимо специфично лечение.

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

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с миастения гравис (вж. също информацията за миопатия в точката за мускулно-скелетни ефекти).

Макар че контролирани клинични изпитвания са показали, че кортикостероидите са ефективни при ускоряване на овладяването на обостряне при множествена склероза, те не показват, че кортикостероидите повлияват крайния изход или естествения ход на болестта. Проучванията със сигурност установяват, че за получаване на значим ефект са необходими относително високи дози кортикостероиди (вж. точка 4.2).

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

Очни ефекти

Кортикостероидите трябва да се използват внимателно при пациенти с очен херпес симплекс, поради опасност от перфорация на роговицата.

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, пациентът 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



използване на кортикостероиди. Централната серозна хориоретинопатия може да доведе до отлепване на ретината.

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 също да се усили при пациенти, получаващи глюкокортикоиди.

Сърдечни ефекти

Нежелани лекарствени реакции на глюкокортикоидите върху сърдечно-съдовата система, като дислипидемия и хипертония, при прилагане на високи дози и продължителен курс на лечение могат да предразположат пациенти със съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори 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 наблюдение на сърдечната функция, ако е необходимо. Ниска доза и алтернираща терапия през ден може да намалят честотата на усложненията при кортикостероидно лечение.

Системните кортикостероиди трябва да се използват с повишено внимание и само ако е строго необходимо при случаи на застойна 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.

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено 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.

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при неспецифичен улцерозен колит, ако съществува вероятност за застрашаваща перфорация, абсцес или друга пиогенна инфекция, дивертикулит, скорошни чревни анастомози или активна или латентна пептична язва.

Хепатобилиарни ефекти

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 с нарушения на невро-мускулната трансмисия (напр. миастения гравис) или при пациенти, приемащи съпътстваща терапия с невро-мускулни 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.

Остееопорозата е честа, но нечесто разпознавана нежелана реакция, свързана с продължителната употреба на високи дози глюкокортикоиди.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

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

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

Изследвания

Средни или високи дози хидрокортизон или кортизон могат да предизвикат покачване на кръвното налягане, задръжка на сол и вода и повишена екскреция на калий. Тези ефекти е по-малко вероятно да настъпят при синтетични производни, с изключение на случаите, в които се използват високи дози. Може да се наложи ограничаване на приема на сол и добавъчен прием на калий. Всички кортикостероиди повишават екскрецията на калций.

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Системните кортикостероиди не са показани и следователно не трябва да се използват за лечение на травматично мозъчно нараняване. Едно многоцентрово проучване е установило повишена смъртност на 2-ра седмица и 6-ия месец след нараняване при пациенти, на които е приложен метилпреднизолон натриев сукцинат, в сравнение с плацебо. Не е установена причинно-следствена връзка с лечението с метилпреднизолон натриев сукцинат.

Други

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

Трябва да се използва възможно най-ниската доза кортикостероид за овладяване на съответното състояние, а когато е възможно намаляване на дозата, то трябва да става постепенно.

Едновременното приложение с СУРЗА инхибитори, включително кобицистат-съдържащи продукти, се очаква 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 системни кортикостероидни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Аспирин и нестероидни противовъзпалителни средства трябва да се използват с повишено внимание в съчетание с кортикостероиди.



Съпътстващата употреба на перорални антикоагуланти и метилпреднизолон може да повиши риска от кървене. Съобщава се също за намалени ефекти на пероралните антикоагуланти. При пациентите, лекувани с антагонисти на витамин К, се препоръчва по-често проследяване на протромбиновото време (INR), особено при започване на лечението, или корекции на дозата метилпреднизолон (вж. точка 4.5).

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 оценка на съотношението риск/полза.

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

Педиатрична популация

Растежът и развитието при кърмачета и деца, подложени на продължителна кортикостероидна терапия, трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Растежът при деца, получаващи глюкокортикоидна терапия продължително време в дневна доза, разделена в няколко приема, може да бъде потиснат и прилагането на тази дозова схема трябва да бъде ограничено до най-спешните показания. Алтерниращата терапия през ден с глюкокортикоид обикновено предотвратява или минимизира тази нежелана реакция (вж. точка 4.2).

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

Високи дози кортикостероиди може да причинят панкреатит при деца.

Всяка таблетка съдържа 80 mg лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Всяка таблетка съдържа 1,5 mg захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност 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 чернодробна подгрупа при хора. Той катализира б 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 други лекарства) е установено, че променят глюкокортикоидния метаболизъм чрез индукция (възходяща регулация) или инхибиране на CYP3A4.

Инхибитори на CYP3A4 – лекарства, които инхибират активността на CYP3A4, обикновено понижават чернодробния клирънс и повишават плазмената концентрация на лекарствата-субстрати на CYP3A4, като например метилпреднизолон. В присъствието на CYP3A4



инхибитор, може да е необходимо титриране на дозировката на метилпреднизолон, за да се избегне стероидна токсичност.

Индуктори на CYP3A4 – лекарства, които индуцират активността на CYP3A4, обикновено повишават чернодробния клирънс, което води до понижена плазмена концентрация на лекарствата-субстрати на CYP3A4. Едновременното им прилагане може да изисква повишаване на дозировката на метилпреднизолон, за да се постигне желания резултат.

Субстрати на CYP3A4 – в присъствието на друг субстрат на CYP3A4, чернодробният клирънс на метилпреднизолон може да бъде повлиян, като трябва да се направят необходимите дозови корекции. Възможно е нежеланите реакции, свързани със самостоятелното приложение на всяко едно от лекарствата, да се проявят с по-голяма вероятност при едновременно приложение.

Ефекти, които не са медираны от CYP3A4 – други взаимодействия и ефекти, настъпващи при метилпреднизолон, са описани в Таблица 1 по-долу.

В Таблица 1 е представен списък и описание на най-честите и/или клинично значими лекарствени взаимодействия или ефекти с метилпреднизолон.

Таблица 1. Важни лекарствени и други взаимодействия/ефекти с метилпреднизолон

Лекарствен клас или тип - Лекарство или субстанция	Взаимодействие или ефект
Антибактериални продукти - Изониазид	CYP3A4 инхибитор. В допълнение към метилпреднизолон може да увеличи скоростта на ацетиране и клирънса на изониазид.
Антибиотици, противотуберкулозни продукти - Рифампин	Индуктор на CYP3A4
Перорални антикоагуланти (витамин К антагонисти и не- витамин К антагонисти)	Ефектът на съпътстващата употреба на метилпреднизолон с перорални антикоагуланти може да варира. Има съобщения за засилени, както и за отслабени ефекти на тези антикоагуланти при едновременно прилагане с кортикостероиди. По тази причина коагулационният индекс трябва да бъде проследяван за поддържане на желаните антикоагулантни ефекти.
Антиконвулсанти - Карбамазепин	Индуктор (и субстрат) на CYP3A4
Антиконвулсанти - Фенобарбитал - Фенитоин	Индуктори на CYP3A4
Антихолинергични продукти - Невромускулни блокери	Кортикостероидите могат да повлияят ефекта на антихолинергичните лекарствени продукти. 1) Съобщава се за остра миопатия при едновременно прилагане на високи дози кортикостероиди и антихолинергични лекарствени продукти, като напр. невромускулни блокери (вж. точка 4.4). 2) При пациенти, приемащи кортикостероиди, се съобщава за антагонизъм на невромускулните блокиращи ефекти на панкуроний и векуроний. Това взаимодействие може да се очаква при всички конкуритивни невромускулни блокери.
Антихолинестеразни продукти	Стероидите може да отслабят ефектите на антихолинестеразните средства при миастения Гравис.
Антидиабетни продукти	Тъй като кортикостероидите може да повлият степента на кръвната захар, може да се наложи корекция на антидиабетните продукти.



Лекарствен клас или тип - Лекарство или субстанция	Взаимодействие или ефект
Антиеметици - Апрепитант - Фосапрепитант	Инхибитори (и субстрати) на CYP3A4
Противогъбични - Итраконазол - Кетоконазол	Инхибитори (и субстрати) на CYP3A4
Противовирусни - HIV-протеазни инхибитори	CYP3A4 инхибитори (и субстрати) 1) Протеазни инхибитори, като индинавир и ритонавир, могат да повишат плазмените концентрации на кортикостероидите. 2) Кортикостероидите може да индуцират метаболизма на HIV-протеазните инхибитори, което да доведе до понижени плазмени концентрации.
Фармакокинетични енхансери - Кобицистат	CYP3A4 инхибитори
Ароматазни инхибитори - Аминоглутетимид	Индуцирана от аминокглутетимид надбъбречна супресия може да обостри ендокринни промени, причинени от продължително глюкокортикоидно лечение.
Калциеви антагонисти - Дилтиазем	Инхибитор (и субстрат) на CYP3A4
Контрацептиви (перорални) - Етинилестрадиол/ норетиндрон	Инхибитор (и субстрат) на CYP3A4
- Сок от грейпфрут	Инхибитор на CYP3A4
Имуносупресанти - Циклоспорин	Инхибитор (и субстрат) на CYP3A4 1) Взаимно инхибиране на метаболизма се наблюдава при едновременно приложение на циклоспорин и метилпреднизолон, като това може да доведе до повишаване на плазмената концентрация и на двете лекарства. Възможно е нежеланите реакции, свързани със самостоятелното приложение на всяко едно от лекарствата, да се проявят с по-голяма вероятност при едновременно приложение. 2) При едновременно прилагане на метилпреднизолон и циклоспорин се съобщава за поява на гърчове.
Имуносупресанти - Циклофосфамид - Такролимус	Субстрати на CYP3A4
Макролидни антибиотици - Кларитромицин - Еритромицин	Инхибитори (и субстрати) на CYP3A4
Макролидни антибиотици - Тролеандомицин	Инхибитор на CYP3A4
НСПВС (нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства) - високи дози Аспирин (ацетилсалицилова киселина)	1) Може да се наблюдава повишена честота на гастроинтестинално кървене и улцерации, когато кортикостероидите се прилагат едновременно с НСПВС. 2) Метилпреднизолон може да повиши клирънса на високи дози аспирин, което може да доведе до понижени серумни нива на салицилати. Спирането на лечението с метилпреднизолон може да доведе до повишени серумни нива на салицилати, което би могло да доведе до повишен риск от салицилатна токсичност.



Лекарствен клас или тип - Лекарство или субстанция	Взаимодействие или ефект
Продукти, намаляващи количеството на калия	Когато кортикостероидите се прилагат едновременно с калий изчерпващи продукти (напр. диуретици), пациентите трябва да се наблюдават внимателно за развитие на хипокалиемия. Има повишен риск от хипокалиемия и при едновременно приложение на кортикостероиди и амфотерицин В, ксантини или бета2 агонисти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Някои проучвания при животни показват, че кортикостероидите, приложени на майката във високи дози, могат да причинят малоформации на плода. Въпреки това кортикостероидите изглежда не причиняват вродени аномалии, когато се прилагат при бременни.

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 лесно преминават през плацентата. Едно ретроспективно проучване открива повишена честота на кърмачета с по-ниско тегло, родени от майки, приемали кортикостероиди. При хора рискът от ниско родилно тегло изглежда е дозозависим и може да бъде сведен до минимум чрез предписване на по-ниски дози кортикостероиди. Кърмачета, родени от майки, които са приемали значителни дози кортикостероиди по време на бременността, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и оценявани за белези на надбъбречна недостатъчност, въпреки че надбъбречната недостатъчност при новородени се проявява рядко при кърмачета, изложени *in utero* на кортикостероиди.

Няма известни ефекти на кортикостероидите върху родовата дейност и изгонването на плода.

Наблюдавани са катаракти при кърмачета, родени от майки, подложени на продължително лечение с кортикостероиди по време на бременността.

Кърмене

Кортикостероидите преминават в кърмата. Кортикостероидите, преминали в кърмата, могат да потиснат растежа и да повлияят на ендогенната глюкокортикоидна продукция при кърмачетата.

Този лекарствен продукт трябва да се използва по време на кърмене само след внимателна оценка на съотношението полза/риск за майката и за кърмачето.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектите на кортикостероидите върху способността за шофиране или работа с машини не са били систематично 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 и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Опортюнистична инфекция, инфекция, перитонит



Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитоза
Нарушения на имунната система	Лекарствена свръхчувствителност, анафилактична реакция, анафилактоидна реакция
Нарушения на ендокринната система	Къшингоид, хипоталамо-хипофизна-надбъбречна супресия, синдром на стероидно отнемане
Нарушения на метаболизма и храненето	Метаболитна ацидоза, епидурална липоматоза, задръжка на натрий, задръжка на течности, хипокалиемична алкалоза, дислипидемия, нарушен глюкозен толеранс, повишена нужда от инсулин (или перорални хипогликемични средства при диабетици), липоматоза, повишен апетит (който може да доведе до наддаване на тегло)
Психични нарушения	Афективно разстройство (включително депресия, еуфория, афективна лабилност, лекарствена зависимост, суицидни мисли), психотично разстройство (включително мания, делюзии, халюцинации и шизофрения), психотично поведение, ментално разстройство, личностни промени, объркване, тревожност, промени в настроението, абнормно поведение, безсъние, раздразнителност
Нарушения на нервната система	Повишено вътречерепно налягане (с оток на папилата [доброкачествена интракраниална хипертония]), гърчове, амнезия, когнитивно нарушение, замаяност, главоболие
Нарушения на очите	Хориоретинопатия, катаракта, глаукома, екзофталм, замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго
Сърдечни нарушения	Застойна сърдечна недостатъчност (при предразположени пациенти)
Съдови нарушения	Тромботични инциденти, хипертония, хипотония, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробен емболизъм, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	Пептична язва (с възможна перфорация на пептична язва и кръвоизлив от пептична язва), чревна перфорация, стомашен кръвоизлив, панкреатит, улцерозен езофагит, езофагит, подуване на корема, коремна болка, диария, диспепсия, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедем, хирзутизъм, петехии, екхимоза, кожна атрофия, еритема, хиперхидроза, стрии по кожата, обрив, сърбеж, уртикария, акне, паникулит**
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост, миалгия, миопатия, мускулна атрофия, остеопороза, остеонекроза, патологична фрактура, невропатна артропатия, артралгия, забавяне на растежа
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нередовна менструация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нарушено заздравяване на рани, периферен оток, умора, неразположение
Изследвания	Повишено вътреочно налягане, понижен въглехидратен толеранс, понижен калий в кръвта, повишен калций в урината, повишени стойности на алкална фосфатаза в кръвта, повишена уринарна екскреция на калций, потискане на реакциите към кожни тестове*



Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Спинална компресионна фрактура, руптура на сухожилие
<p>* Не е предпочитан MedDRA термин ** Съобщени са няколко случая на паникулит след намаляване на дозата или прекратяване на терапията, особено след дългосрочно лечение с високи дози. Паникулитът е по-чест при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни, и повечето случаи отшумяват спонтанно. † Перитонитът може да бъде първи признак или симптом на стомашно-чревно нарушение, като перфорация, обструкция или панкреатит (вж. точка 4.4).</p>	

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 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма клиничен синдром за остро предозиране с кортикостероиди.

Съобщенията за остра токсичност и/или смърт след предозиране на кортикостероидите са редки. В случай на предозиране не е наличен специфичен антидот; лечението е поддържащо и симптоматично.

Метилпреднизолон подлежи на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кортикостероиди за системно приложение, самостоятелно, АТС код: H02AB04.

Метилпреднизолон е мощен противовъзпалителен стероид. Той има по-голяма противовъзпалителна сила от преднизолон и по-малко склонност от преднизолон да индуцира задръжка на натрий и вода. Относителната сила на метилпреднизолон спрямо хидрокортизон е най-малко четири към едно.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

Метилпреднизолон се абсорбира бързо и максималната плазмена концентрация на метилпреднизолон 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 разпространява екстензивно в тъканите, преминава през кръвно-мозъчната бариера и се секретира в кърмата. Явният му обем на разпределение е



приблизително 1,4 l/kg. Степента на свързване на метилпреднизолон с плазмените протеини при хора е приблизително 77%.

Биотрансформация

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 лекарствените взаимодействия на база CYP3A4-медиран метаболизъм, вижте точка 4.5.

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

Елиминиране

Средният полуживот на елиминиране на общ 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

Неклиничната база данни в комбинация с доказателство за безопасност, събирани от години клиничен опит и пост-маркетингово наблюдение, подкрепят безопасността на Медрол таблетки като мощно противовъзпалително средство при краткотрайни възпалителни нарушения.

На базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение на мишки, плъхове, зайци и кучета с използване на интравенозен, интраперитонеален, подкожен, интрамускулен и перорален път на въвеждане, не са установени неочаквани опасности. Токсичностите, наблюдавани при проучванията с многократно приложение, са очакваните при продължителна експозиция на екзогенни надбъбречни стероиди.

Карциногенност

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

Мутагенност

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

Репродуктивна токсичност

Доказано е, че кортикостероидите намаляват фертилитета, когато се прилагат при мъжки плъхове, на които е бил приложен кортикостерон в дози от 0, 10 и 25 mg/kg/ден посредством подкожно инжектиране веднъж дневно в продължение на 6 седмици.



с нетретирани женски плъхове. Високата доза е била намалена на 20 mg/kg/ден след петнадесетия ден. Наблюдавано е намаляване на копулациите, което може да е следствие от понижено тегло на акцесорен орган. Броят на зачеванията и живите фетуси е бил понижен.

Доказано е, че кортикостероидите са тератогенни при много видове, когато се дават в дози, еквивалентни на дозите при хора. При репродуктивните проучвания при животни е демонстрирано, че глюкокортикоидите, като метилпреднизолон, повишават честотата на поява на малформации (разцепено небце, скелетни малформации), ембрио-фетална смъртност (напр. повишаване на резорбциите) и забавяне на вътрематочния растеж.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Захароза
Калциев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки от 30 или 100 таблетки.
Блистерни опаковки от PVC/Al по 10 таблетки.
Бутилка от HDPE.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050452

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

Дата на първо разрешаване: 15 юни 1993 г.

Дата на последно подновяване: 11 февруари 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

