

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Софазолон 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Sophazolon 40 mg powder and solvent for solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200 177
Разрешение №	B6/MK/MK-55013
Одобрение №	21.06.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Софазолон 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор:

1 флакон с прах за инжекционен разтвор съдържа активно вещество метилпреднизолонов хидроген сукцинат (methylprednisolone hydrogen succinate), екв. на метилпреднизолон (methylprednisolone) 40 mg.

1 ампула с разтворител съдържа 1 ml стерилизирана вода за инжекции.

Помощно вещество с известно действие

Лекарственият продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 40 mg, т.е. практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Флакон с лиофилизиран продукт - бял до почти бял лиофилизиран прах.

Ампула с разтворител – безцветна и прозрачна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Софазолон 40 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор е показан при следните състояния:

Ендокринни заболявания

- първична или вторична адренкортикална недостатъчност (в комбинация с минералкортикоиди, където е приложимо);
- остра адренкортикална недостатъчност (може да е необходимо добавяне на минералкортикоиди);
- шок в резултат на адренкортикална недостатъчност или шок, неподатлив на конвенционално лечение, при който е възможно да има адренкортикална недостатъчност (когато минералкортикоидното действие е нежелателно);
- предоперативно или в случаите на тежка травма или заболяване при пациенти с установена надбъбречна недостатъчност или със съмнителни адренкортикални резерви;
- вродена надбъбречна хиперплазия;
- негноен тиреоидит;
- хиперкалциемия, свързана с карцином.

Ревматични заболявания – като допълнително лечение за краткосрочно приложение с цел преодоляване на епизод на екзацербация или влошаване на състоянието при:

- ревматоиден артрит, вкл. ювенилен ревматоиден артрит;
- анкилозиращ спондилит;
- остър и подостър бурсит;
- псориатичен артрит;
- епикондилит;
- остър подагрозен артрит;
- остър неспецифичен тендосиновит;



- посттравматичен остеоартрит;
- синовит при остеоартрит.

Колагенози – по време на екзацербация или като поддържащо лечение на:

- системен лупус еритематодес (и лупусен нефрит);
- системен дерматомиозит и полимиозит;
- остър ревматичен кардит;
- синдром на Goodpasture;
- нодозен полиартериит.

Кожни заболявания

- пемфигус;
- тежка форма на еритема мултиформе (синдром на Stevens-Johnson);
- ексфолиативен дерматит;
- булозен херпетиформен дерматит;
- тежка форма на псориазис;
- тежка форма на себореен дерматит;
- микозис фунгоидес.

Алергични заболявания – лечение на тежки, резистентни на конвенционалната терапия заболявания като:

- бронхиална астма;
- атопичен дерматит;
- контактен дерматит;
- серумна болест;
- сезонен или целогодишен алергичен ринит;
- свръхчувствителност към лекарства;
- едем на Quinke;
- уртикариални трансфузионни реакции;
- анафилаксия (епинефрин е лекарство на първи избор).

Очни заболявания – тежки остри и хронични алергични или възпалителни процеси, засягащи окото като:

- алергични язви по корнеалния ръб;
- алергичен конюнктивит;
- херпес зостер офталмикус;
- дифузен заден увеит и хориоидит;
- възпаление на предния очен сегмент;
- офталмия симпатика;
- кератит;
- оптичен неврит;
- хориоретинит;
- ирит, иридоциклит.

Гастро-интестинални заболявания – като системно лечение при екзацербация на:

- улцерозен колит;
- болест на Крон.

Респираторни заболявания

- симптоматична саркоидоза;
- синдром на Loeffler, неподатлив на лечение с други средства;
- берилиоза;
- фулминантна или дисеминирана белодробна туберкулоза (при едновременно прилагане на противотуберкулозни средства);
- аспирационен пневмонит;
- екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ);



- умерена до тежка пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* при пациенти със СПИН (като добавъчна терапия, приложена в рамките на първите 72 часа от започването на антипневмоцистната терапия).

Хематологични заболявания

- идиопатична тромбоцитопенична пурпура при възрастни (само венозно приложение, интрамускулното приложение е противопоказано);
- вторична тромбоцитопения при възрастни;
- придобита (автоимунна) хемолитична анемия;
- еритробластопения (pure red cell aplasia – PRCA);
- вродена хипопластична анемия.

Онкологични заболявания – за палиативно лечение на:

- левкози и лимфоми при възрастни;
- остра левкоза при деца;
- за подобряване качеството на живот при пациенти с карцином в терминален стадий.

Оточни състояния

- за индукция на диуреза или ремисия на протеинурията при нефрозен синдром без уремия.

Неврологични заболявания

- екзацербация на множествена склероза;
- мозъчен оток, свързан с мозъчен тумор - първичен или метастатичен тумор и/или хирургично лечение или лъчелечение;
- остра гръбначно-мозъчна травма - лечението трябва да започне в рамките на 8 часа от травмата.

Други

- туберкулозен менингит със субарахноиден блок или заплашващ блок (при едновременно приложение на противотуберкулозно лечение);
- органна трансплантация – за предотвратяване отхвърлянето на трансплантирания орган;
- трихинелоза със засягане на централната нервната система или миокарда;
- профилактика на гаденето и повръщането, свързани с химиотерапия при карцином.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

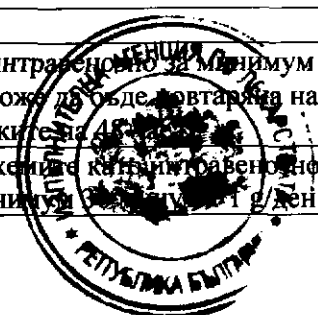
Дозировката зависи от тежестта на състоянието, като началната доза варира от 10 mg до 500 mg. При спешни състояния се препоръчва започване на лечението с интравенозна инжекция. Препоръчителните дозировки са показани в таблицата отдолу (Таблица 1).

Пациенти в старческа възраст

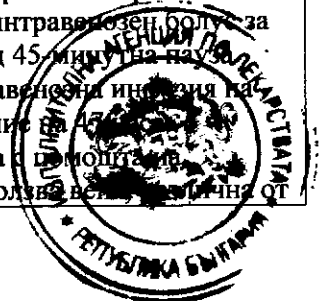
Софазолон се използва предимно за кратък период при остри състояния. Не се налага промяна в дозата при пациенти в старческа възраст. Лечението при пациенти в старческа възраст, обаче, трябва да се планира като се имат предвид по-сериозните последици от нежеланите реакции на кортикостероидите в тази възраст и пациентите следва да бъдат под непрекъснато наблюдение (вж. точка 4.4).

Таблица 1: Препоръчителни дозировки

Показание	Дозировка
Допълнителна терапия при животозастрашаващи състояния	Прилагат се 30 mg/kg интравенозно за минимум 30 минути. Тази доза може да бъде повтаряна на всеки 4 до 6 часа в рамките на 48 часа.
Ревматични заболявания, рефрактерни на стандартно лечение (или в периодите на	Прилага се едната от схемите като интравенозно пулсово лечение за минимум 30 минути 1 g/ден



екзацербация)	в продължение на 1 до 4 дни или 1 g/месец в продължение на 6 месеца. Курсът може да бъде повторен, ако не настъпи подобрене в рамките на 1 седмица след приложеното лечение или ако състоянието на пациента го налага.
Системен лупус еритематодес, рефрактерен на стандартното лечение (или в периодите на екзацербация)	Прилага се 1 g/ден в продължение на 3 дни под формата на интравенозно пулсово лечение за не по-малко от 30 минути. Курсът може да бъде повторен, ако не настъпи подобрене в рамките на 1 седмица след приложеното лечение или ако състоянието на пациента го налага.
Множествена склероза, рефрактерна на стандартното лечение (или в периодите на екзацербация)	Прилага се 1 g/ден в продължение на 3 до 5 дни под формата на интравенозно пулсово лечение за не по-малко от 30 минути. Курсът може да бъде повторен, ако не настъпи подобрене в рамките на 1 седмица след приложеното лечение или ако състоянието на пациента го налага.
Оточни състояния като гломерулонефрит или лупусен нефрит, рефрактерни на стандартното лечение (или в периодите на екзацербация)	Прилага се една от посочените схеми под формата на интравенозно пулсово лечение за не по-малко от 30 минути: 30 mg/kg през ден за 4 дни или 1 g/ден за 3, 5 или 7 дни. Курсът може да бъде повторен, ако не настъпи подобрене в рамките на 1 седмица след приложеното лечение или ако състоянието на пациента го налага.
Карцином в терминален стадий (за подобряване качеството на живот)	Прилагат се 125 mg/дневно интравенозно за период до 8 седмици.
Профилактика на гаденето и повръщането, свързани с химиотерапия при карцином	<i>Лека до умерена еметогенна химиотерапия</i> Прилагат се 250 mg интравенозно за минимум 5 минути 1 час преди химиотерапията. Дозата метилпреднизолон се повтаря при започване на химиотерапията и при изписването на пациента. За засилване на ефекта едновременно с първата доза метилпреднизолон може да бъде приложена хлорна сол на фенотиазин. <i>Силно еметогенна химиотерапия</i> Прилагат се 250 mg интравенозно за минимум 5 минути едновременно с метоклопрамид или бутирофенон 1 час преди химиотерапията. Дозата на метилпреднизолон се повтаря при започване на химиотерапията и при изписването на пациента.
Остра гръбначно-мозъчна травма	Лечението трябва да започне в рамките на 8 часа от травмата. Пациенти, при които лечението е започнало в рамките на 3 часа от травмата: прилагат се 30 mg/kg под формата на интравенозен болус за период от 15 минути. След 45-минутна пауза следва непрекъснатата интравенозна инфузия на 5,4 mg/kg/час в продължение на 23 часа. Пациенти, при които лечението е започнало в рамките на 3 до 8 часа от травмата: прилагат се 30 mg/kg под формата на интравенозен болус за период от 15 минути. След 45-минутна пауза следва непрекъснатата интравенозна инфузия на 5,4 mg/kg/час в продължение на 45 часа. За прилагане на инфузията с помощта на перфузор трябва да се използва венозна линия от



<p><i>Pneumocystis jirovecii</i> – пневмония при пациенти със СПИН</p>	<p>тази, през която е инжектиран венозният болус. Лечението трябва да бъде започнато до 72 часа от началото на антипневмоцистното лечение. Една от възможните схеми включва приложение на 40 mg интравенозно на всеки 6 до 12 часа с постепенно намаляване на дозата за период не по-дълъг от 21 дни или до приключване на антипневмоцистното лечение. Поради повишената честота на реактивиране на туберкулозата при пациенти със СПИН трябва да се има предвид назначаване на антимикобактериално лечение, ако се прилагат кортикостероиди при тази високорискова група. Пациентът трябва да бъде наблюдаван също за белези на активирани на други латентни инфекции.</p>
<p>Екзацербации на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)</p>	<p>Проучени са две схеми на дозиране: 0,5 mg/kg интравенозно на всеки 6 часа за 72 часа или 125 mg/kg интравенозно на всеки 6 часа за 72 часа, след което се преминава на перорален кортикостероид и дозата постепенно се намалява. Общият курс на лечение трябва да бъде минимум 2 седмици.</p>
<p>Трансплантация на органи – за предотвратяване отхвърлянето на трансплантирания орган</p>	<p>За предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган се прилагат дози от 0,5 g до 1 g интравенозно дневно. Продължителността на лечение с тези дози не трябва да бъде повече от 48 до 72 часа.</p>
<p>Като допълваща терапия при други индикации</p>	<p>Началната доза варира от 10 mg до 500 mg интравенозно в зависимост от клиничното състояние. По-големи дози може да са необходими за краткотрайно лечение на тежки остри състояния. Начални дози до 250 mg интравенозно трябва да бъдат назначавани за период от най-малко 5 минути, докато по-големи дози трябва да се назначават за най-малко 30 минути. Последващи дози може да бъдат назначени интравенозно или интрамускулно през интервали, зависещи от отговора на пациента и клиничното състояние.</p>

Педиатрична популация

При лечение на хематологични, ревматични, бъбречни и дерматологични заболявания се препоръчват дози от 30 mg/kg до 1 g дневно. Тази доза може да се повтори в 3 пулса всеки ден или през ден. При лечение на реакции на отхвърляне на органи след трансплантация се препоръчват дози от 10 – 20 mg/kg до максимум 1 g дневно в продължение на 3 дни. При лечение на статус астматикус се препоръчват дози от 1 до 4 mg/kg/дневно за 1 до 3 дни.

Дозировката при кърмачета и деца може да бъде намалена, но трябва да бъде съобразена по-скоро с тежестта на състоянието и терапевтичния отговор, отколкото с възрастта и теглото на пациента. Педиатричната дозировка не трябва да бъде под 0,5 mg/kg/24 часа.

При продължително лечение с метилпреднизолон прекратяването на терапията трябва да е свързано с постепенно намаляване на дозите (вж. точка 4.4).

Необходимо е медицинско наблюдение при прекъсване на продължително кортикостероидно лечение.



Начин на приложение

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение виж точка 6.6.

Лекарственият продукт може да се прилага чрез интравенозно (i.v.) инжектиране или инфузия, или чрез интрамускулно (i.m.) инжектиране. Предпочитан метод за началното приложение при спешни състояния е интравенозно инжектиране. Начална доза до 250 mg трябва да бъде прилагана интравенозно за период не по-кратък от 5 минути. Дози, надвишаващи 250 mg трябва да бъдат прилагани за период, не по-кратък от 30 минути. Последващите дози могат да се приложат интравенозно или интрамускулно през интервали от време, зависещи от терапевтичния отговор и клиничното състояние на пациента.

4.3 Противопоказания

Софазолон е противопоказан:

- при свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти със системна гъбична или друга системна инфекция, освен ако не се прилага специфична антиинфекциозна терапия;
- за употреба чрез интратекален път на въвеждане;
- за употреба чрез епидурален път на въвеждане;
- при преждевременно родени и новородени деца (вж. точка 4.4).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Имуносупресивни ефекти/повишена чувствителност към инфекции

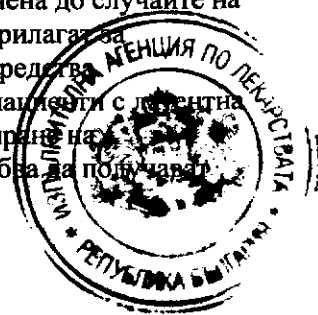
Кортикостероидите могат да повишат възприемчивостта към инфекции, да маскират някои белези на инфекция и в хода на приложението им е възможна поява на нови инфекции. При употреба на кортикостероиди съществува риск от намаляване резистентността на организма и невъзможност за ограничаване на инфекцията.

Употреба на кортикостероиди като монотерапия или в комбинация с други имunosупресивни средства, които засягат клетъчния или хуморалния имунитет, или функцията на неутрофилите, може да се свърже с появата на инфекции от всякакви патогени, вкл. вирусни, бактериални, микотични, протозойни или хелминтни организми, с всякаква телесна локализация. Тези инфекции могат да бъдат леки, но могат да бъдат тежки и понякога фатални. С повишаване на дозата на кортикостероидите честотата на инфекциозните усложнения също нараства.

Пациенти на имunosупресивна терапия са по-податливи на инфекции в сравнение със здравите хора. Например, морбили и варицела могат да протекат много по-тежко и дори да завършат фатално при имunosупресирани деца или възрастни на кортикостероидна терапия.

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имunosупресивни дози кортикостероиди. Убити или инактивирани ваксини могат да бъдат прилагани при пациенти, получаващи имunosупресивни дози кортикостероиди, въпреки че в тези случаи отговорът към ваксините може да бъде намален. Показани имунизации могат да бъдат правени при пациенти, получаващи кортикостероиди в дози, по-ниски от имunosупресивните.

Употребата на кортикостероиди при активна туберкулоза трябва да бъде ограничена до случаите на фулминантна или дисеминирана туберкулоза, при които кортикостероидите се прилагат за овладяване на болестния процес едновременно с подходящи антитуберкулозни средства. Необходимо е внимателно проследяване, ако кортикостероиди са показани при пациенти с дисеминирана туберкулоза или туберкулинова реактивност, тъй като може да настъпи реактивиране на заболяването. При продължително кортикостероидно лечение тези пациенти трябва да получават химиопрофилактика.



При пациенти, получаващи кортикостероидна терапия, са описани случаи на сарком на Капоши. Прекратяване на лечението обикновено води 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. Няколко мета-анализи и един обзор обаче, предполагат, че по-дълги курсове (5-11 дни) с кортикостероиди в ниски дози могат да понижат смъртността, особено при пациенти със зависимост от вазопресори септичен шок.

Ефекти върху имунната система

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

Ендокринни ефекти

При пациенти на кортикостероидна терапия, които са подложени на необичаен стрес, е показано прилагането на повишени дози бързодействащи кортикостероиди преди, по време и след стресовата ситуация.

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

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

Лекарствено предизвиканата вторична адренална 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 кортикостероидната терапия трябва да бъде възобновена при появата на каквато и да е стресова ситуация.

След рязко прекратяване на глюкокортикоидите може да се появи стероиден "синдром на отнемане", който изглежда не е свързан с адреналната 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.

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

При пациенти с хипотиреоидизъм се наблюдава усилен ефект на кортикостероидите.

Метаболизъм и хранене

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

Психични ефекти



При употреба на кортикостероиди могат да настъпят психични нарушения, вариращи от еуфория, безсъние, резки промени на настроението, промени в личността и тежка депресия до истински психотични прояви. Съществуващи емоционална нестабилност или психотични тенденции могат също така да се влошат от кортикостероидите.

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 специфична терапия.

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 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.

Специално внимание се изисква при започване на системна терапия с кортикостероиди при пациенти с предшестваща анамнеза за тежки афективни разстройства или такива при техни близки родственици. Тези разстройства включват депресия, манийно-депресивно разстройство и предхождаща стероидна психоза.

Ефекти върху нервната система

Кортикостероидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с припадъци.

Кортикостероидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с миастения гравис (виж също информацията за миопатия в раздела за мускулно-скелетни ефекти).

Въпреки, че според контролирани клинични изпитвания кортикостероидите са ефективни за побързото овладяване на екзацербации на множествена склероза, те не показват, че кортикостероидите повлияват крайния изход или естествения ход на заболяването. Проучванията със сигурност установяват, че за получаване на значим ефект са необходими относително високи дози кортикостероиди.

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

Има съобщения за тежки нежелани реакции, свързани с интратекален/епидурален път на въвеждане на кортикостероиди (вж. точка 4.8).

Очни ефекти

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

Продължителната употреба на кортикостероиди може да доведе до задна субкапсуларна катаракта и нуклеарна катаракта (особено при деца), екзофталам или повишено вътреочно налягане, което може да доведе до глаукома с възможно увреждане на очните нерви. Необходимо е често проследяване от офталмолог.

При пациенти, приемащи кортикостероиди по-често се установяват вторични гъбични и вирусни инфекции на окото.

Кортикостероидната терапия може да причини централна серозна хориоретинопатия, която може да доведе до отлепване на ретината.

Сърдечни ефекти

Нежеланите реакции на глюкокортикоидите върху сърдечно-съдовата система, като хипертония и дислипидемия, при прилагане на високи дози и продължителен курс на лечение, могат да повлияят



пациентите със съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори по-податливи към допълнителни сърдечно-съдови нежелани реакции. Следователно прилагането на кортикостероиди трябва да става предпазливо при такива пациенти и вниманието трябва да се насочи към модифицирането на риска и допълнително проследяване на сърдечната функция, ако е необходимо. Честотата на усложненята при кортикостероидната терапия може да бъде намалена чрез ниска доза и алтернираща 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 на или след приложение на високи дози метилпреднизолон, която може да не е свързана със скоростта или продължителността на инфузията. Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи кардиоактивни медикаменти, като например дигоксин, поради предизвикваните от стероидите електролитни нарушения/загуба на калий (вж. точка 4.8).

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

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

Стомашно-чревни ефекти

Няма универсален консенсус дали кортикостероидите сами по себе си предизвикват пептични 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 бъдат използвани с повишено внимание и пациентите често мониторирани при следните състояния: активна или латентна пептична язва; скорошни чревни анастомози; абсцес или друга пиогенна инфекция; улцерозен колит; дивертикулит.

Високи дози кортикостероиди могат да предизвикат остър панкреатит.

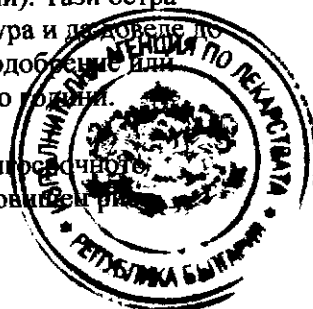
Хепатобилиарни ефекти

Свързано с лекарството чернодробно увреждане, включително остър хепатит или повишаване на чернодробните ензими, може да възникне в резултат на циклична пулсова терапия с метилпреднизолон за интравенозно приложение (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 ефекти 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 невромускулни блокери (напр. панкуроний). Тази остра миопатия е генерализирана, може да се включи очната и дихателната мускулатура и да доведе до квадрипареза. Може да настъпи повишение на креатинкиназата. Клиничното подобрене или възстановяване след спиране на кортикостероидите може да изисква седмици до месеци.

Остеопорозата е честа, но рядко разпознавана нежелана реакция, свързана с дълготрайното приложение на високи дози глюкокортикостероиди. Жените в менопауза са с повишен риск.



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Необходимо е внимание при пациенти със системна склероза поради повишена честота на (възможно фатална) склеродермална бъбречна криза с хипертония и намалено отделяне на урина, наблюдавани при дневна доза от 15 mg или повече преднизолон. Затова трябва рутинно да се контролира кръвното налягане и бъбречната функция (серумен креатинин).

Кортикостероидите трябва да бъдат прилагани с внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Изследвания

Средни и високи дози хидрокортизон или кортизон могат да причинят повишаване на кръвното налягане, задръжка на натрий и вода и повишена екскреция на калий. По-малко вероятно е тези ефекти да настъпят при синтетичните производни, с изключение на случаите, в които се прилагат високи дози. Може да се наложи ограничаване 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 до 2 седмици и 6 месеца след травмата при пациенти, на които е прилаган метилпреднизолон спрямо плацебо.

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.

За овладяване на съответното състояние трябва да се прилага най-ниската възможна доза, а когато е възможно намаляване на дозата, то трябва да става постепенно.

Аспиринът и нестероидните противовъзпалителни средства трябва да се прилагат внимателно в съчетание с кортикостероиди.

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 (вж. точка 4.5).

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

Педиатрична популация

Растежът и развитието на кърмачета и деца, подложени на продължителна кортикостероидна терапия трябва да се проследява внимателно. Растежът при деца, приемащи глюкокортикоидна терапия продължително време, ежедневно, в дневна доза, разделена в няколко приема, може да бъде потиснат и прилагането на тази дозова схема трябва да става само при най-спешни състояния. При алтернираща 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.

Високи дози кортикостероиди могат да доведат до панкреатит при деца.

Пациенти в старческа възраст

Честите нежелани реакции на системните кортикостероиди може да са свързани с по-сериозни последици при пациенти в старческа възраст, особено остеопороза, хипертония, хипокалциемия



диабет, възприемчивост към инфекции и изтъняване на кожата. Необходимо е внимателно клинично наблюдение за избягване на животозастрашаващите реакции.

Повлияване на аналитичните тестове

Тест за алергии: метилпреднизолон може да потисне кожните реакции при тестове за алергии.

Употреба при спортисти

Спортистите трябва да бъдат информирани, че това лекарство съдържа компонент, който може да доведе до положителен тест за допинг контрол.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

CYP3A4 инхибитори - лекарствата, инхибиращи CYP3A4 активността обикновено понижават чернодробния клирънс и повишават плазмената концентрация на лекарствата субстрати на CYP3A4, като например метилпреднизолон. В присъствието на CYP3A4 инхибитор може да е необходимо титриране на дозировката на метилпреднизолон, за да се избегне стероидна токсичност.

CYP3A4 индуктори - лекарствата, индуциращи активността на CYP3A4, обикновено повишават чернодробния клирънс, в резултат на което се понижават плазмените концентрации на лекарствата субстрати на CYP3A4. Съвместното прилагане може да изисква повишаване на дозировката на метилпреднизолон, за да се постигне желаните резултат.

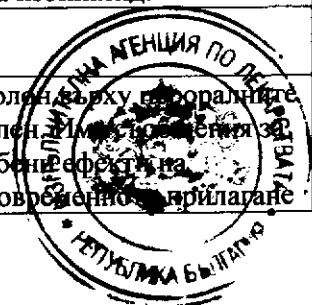
CYP3A4 субстрати - в присъствието на друг субстрат на CYP3A4 чернодробният клирънс на метилпреднизолон може да бъде повлиян, като това налага необходимите корекции в дозата. При съвместното приложение на двете лекарства се увеличава вероятността от настъпване на нежеланите реакции, свързани със самостоятелната им употреба.

Ефекти, които не са медирирани от CYP3A4 - други взаимодействия и ефекти, настъпващи при метилпреднизолон са описани в таблица 2.

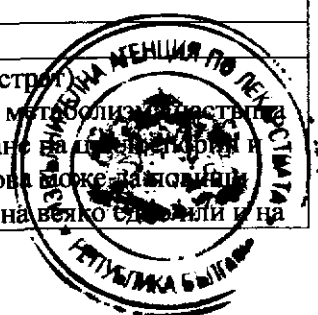
Таблица 2 представлява списък и описание на най-честите и/или клинично значими лекарствени взаимодействия или ефекти на метилпреднизолон.

Таблица 2. Важни лекарствени взаимодействия или ефекти при метилпреднизолон

Лекарствен клас или тип - лекарство или субстанция	Взаимодействие или ефект
Антибактериални -Изониазид	CYP3A4 инхибитор. В допълнение метилпреднизолон може да увеличи степента на ацетилиране и клирънса на изониазид.
Противотуберкулозни -Рифампицин	CYP3A4 индуктор
Антикоагуланти (перорални)	Ефектът на метилпреднизолон, заедно с пероралните антикоагуланти е вариабилен. Ефектите могат да бъдат засилени, както и за отслабени ефекти на антикоагулантите при едновременно прилагане.



	с кортикостероиди. По тази причина коагулационните показатели трябва да бъдат проследявани, за да се поддържат желаните антикоагулантни ефекти.
Антиконвулсанти -Карбамазепин	CYP3A4 индуктор (и субстрат)
Антиконвулсанти -Фенобарбитал -Фенитоин	CYP3A4 индуктори
Антихолинергични -Невромускулни блокери	Кортикостероидите могат да повлияят ефектите на антихолинергичните продукти. 1) При едновременното прилагане на високи дози кортикостероиди и антихолинергични продукти, например невромускулни блокери, се съобщава за случаи на остра миопатия (вж. точка 4.4). 2) При пациенти, приемащи кортикостероиди, се наблюдава антагонизъм на невромускулно блокиращите ефекти на панкуроний и векуроний. Това взаимодействие може да се очаква при всички компетитивни невромускулни блокери.
Антихолинестеразни	Стероидите може да намалят ефекта на антихолинестеразните средства при миастения гравис.
Антидиабетни	Кортикостероидите могат да повишат кръвната захар и по тази причина може да се наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарства.
Антиеметици -Апрепитант -Фосапрепитант	CYP3A4 инхибитори (и субстрати)
Противогъбични -Итраконазол -Кетоконазол	CYP3A4 инхибитори (и субстрати)
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 (усилватели) -Кобицистат	CYP3A4 инхибитори
Ароматазни инхибитори -Аминоглутетимид	Аминоглутетимид-индуцираната надбъбречна супресия може да обостри ендокринните промени, предизвикани от продължително лечение с глюкокортикоиди.
Калциеви антагонисти -Дилтиазем	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Контрацептиви (перорални) -Етинилестрадиол/Норетиндрон	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Сок от грейпфрут	CYP3A4 инхибитор
Имуносупресори -Циклоспорин	CYP3A4 инхибитор (и субстрат) 1) Взаимно инхибиране на метаболизма на метилпреднизолон при едновременно прилагане на циклоспорин и метилпреднизолон, като това може да увеличи плазмените концентрации на всяко от лекарствата.



	двете лекарства. По тази причина е възможно нежеланите реакции, свързани с прилагането на всяко от лекарствата поотделно, да е по-вероятно да настъпят при едновременното им приложение. 2) При едновременното прилагане на метилпреднизолон и циклоспорин има съобщения за гърчове.
Имуносупресори -Циклофосфамид -Такролимус	CYP3A4 субстрати
Макролидни антибиотици -Кларитромицин -Еритромицин	CYP3A4 инхибитори (и субстрати)
Макролидни антибиотици -Тролеандомицин	CYP3A4 инхибитор
НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства) -Високи дози Аспирин (ацетилсалицилова киселина)	1) Може се повиши рискът от стомашно-чревно кървене и улцерации при едновременно прилагане на кортикостероиди и НСПВС. 2) Метилпреднизолон може да повиши клирънса на високи дози аспирин, което може да доведе до понижени серумни нива на салицилатите. Спирането на лечението с метилпреднизолон може да предизвика повишени серумни нива на салицилатите, което би могло да доведе до повишен риск от салицилатна токсичност.
Продукти, намаляващи количеството на калия	При едновременно прилагане на кортикостероиди с продукти, намаляващи количеството на калия (напр. диуретици), е необходимо пациентите да се мониторира внимателно за развитие на хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е повишен също така и при едновременното прилагане на кортикостероиди с амфотерицин В, ксантини или бета 2-агонисти.

Несъвместимости

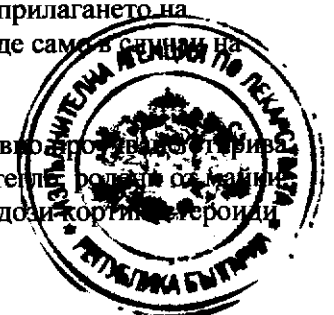
Препоръчително е прилагането на метилпреднизолонов хидроген сукцинат да се извършва отделно от други вещества, които се прилагат чрез интравенозен път на въвеждане, за да бъдат избегнати проблеми, свързани със съвместимостта и стабилността. Лекарствата, между които съществува физическа несъвместимост в разтвор с метилпреднизолонов хидроген сукцинат, включват, но не се изчерпват с: алопуринол натрий, доксапрамов хидрохлорид, тигециклин, калциев глюконат, векурониев бромид, рокурониев бромид, цизатракуриумов бромид, гликопиролат, пропофол (за повече информация виж точка 6.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания при животни са показали, че приложени върху майчиния организъм във високи дози кортикостероидите могат да предизвикат малформации на плода. Въпреки това, когато са прилагани при бременни жени, кортикостероидите изглежда не причиняват вродени аномалии. Въпреки това проучвания при хора не са изключили риска от такива дефекти, поради което прилагането на метилпреднизолонов хидроген сукцинат по време на бременност трябва да бъде само в случаи на абсолютна необходимост.

Метилпреднизолон преминава през плацентарната бариера. Едно ретроспективно проучване е показало, че при повишена честота на случаи на новородени с ниско за гестационната възраст телесно тегло, родени от майки, приемали кортикостероиди. Новородените от майки, получавали значителни дози кортикостероиди



по време на бремеността, трябва внимателно да бъдат наблюдавани и оценявани за белези на надбъбречна недостатъчност, въпреки че неонаталната надбъбречна недостатъчност се среща рядко при новородени, изложени на кортикостероиди *in utero*.

Наблюдавана е поява на катаракта при деца, родени от майки, лекувани продължително време с кортикостероиди по време на бременността.

Кърмене

Кортикостероидите се екскретират в кърмата.

Кортикостероидите, проникнали в кърмата, могат да потиснат растежа и да нарушат ендогенната продукция на глюкокортикоиди 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, показващи, че кортикостероидите увреждат фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефекта на кортикостероидите върху способността за шофиране или работа с машини не е проучван. След лечение с кортикостероиди са възможни нежелани ефекти, като например замаяност, световъртеж, зрителни нарушения и умора. Ако са засегнати, пациентите не бива да шофират и да работят с машини.

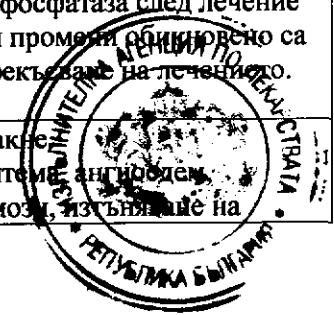
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по система орган-клас на MedDRA и по честота. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Този лекарствен продукт може да доведе до следните нежелани реакции, особено когато е назначен във високи дози и при продължително лечение.

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести: Инфекции. Неизвестна честота: Опортюнистични инфекции.
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неизвестна честота: Левкоцитоза, тромбоемболизъм.
Нарушения на имунната система	Неизвестна честота: Анафилактична реакция с или без циркулаторен колапс, сърдечен арест, бронхоспазъм, сърдечни аритмии, хипотония или хипертония.
Нарушения на ендокринната система	Чести: Кушингоиден фациес (лице). Неизвестна честота: Потискане на хипоталамо-питуитарно-адреналната ос, забавяне на растежа при бебета, деца и юноши, менструални нарушения и аменорея, хирзутизъм, повишаване на теллото, нарушен въглехидратен толеранс с повишаване на нуждата от лечение с антидиабетни средства, отрицателен азотен баланс, повишен апетит.
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести: Задръжка на натрий. Неизвестна честота: Хипокалциемична алкалоза, метаболитна ацидоза, загуба на калций, намален

	глюкозен толеранс, нужда от повишаване на дозата на инсулин или орални хипогликемични средства при пациенти с диабет, повишен апетит, епидурална липоматоза.
Психични нарушения	Чести: Различни психиатрични реакции, включително афективни разстройства (като раздразнителност, еуфория, депресия и лабилно настроение, суицидни мисли). Неизвестна честота: Психотични реакции (включително мания, илюзии, халюцинации и влошаване на шизофрения), поведенчески нарушения, раздразнителност, тревожност, нарушения на съня, когнитивни нарушения, включително объркване и амнезия са съобщавани за всички кортикостероиди. Реакциите може да настъпят и при възрастни, и при деца. При възрастни тежките реакции са с честота 5-6 %. Психични ефекти са съобщавани при спиране на кортикостероидите.
Нарушения на нервната система	Неизвестна честота: Припадъци, повишено интракраниално налягане (с оток на папилата - доброкачествена интракраниална хипертензия), амнезия, когнитивни нарушения, замаяност, главоболие.
Нарушения на очите	Чести: Субкапсуларна катаракта. Неизвестна честота: Повишено интраочно налягане, глаукома, папиледем, екзофталм, изтъняване на корнеята или склерата, обостряне на очни вирусни или гъбични инфекции, хориоретинопатия, замъглено зрение.
Нарушения на ухото и лабиринта	Неизвестна честота: Вертиго.
Сърдечни нарушения	Неизвестна честота: Застойна сърдечна недостатъчност при предразположени пациенти, миокардна руптура след миокарден инфаркт, аритмия.
Съдови нарушения	Чести: Хипертония. Неизвестна честота: Хипотония, тромботични инциденти.
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Неизвестна честота: Персистиращо хълцане при високи дози кортикостероиди.
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Пептична язва с възможна перфорация и хеморагия, стомашна хеморагия. Неизвестна честота: Диспепсия, подуване на корема, езофагеална улцерация, езофагеална кандидоза, езофагит, чревна перфорация, остър панкреатит. Гадене, повръщане и неприятен вкус в устата може да настъпи, особено при бързо приложение на медикамента.
Хепатобилиарни нарушения	Неизвестна честота: Наблюдавани са повишаване на аланин трансминаза, аспартат трансминаза и алкална фосфатаза след лечение с кортикостероиди. Тези промени обикновено са леки и обратими след прекъсване на лечението. Хепатит.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Кожна атрофия, акне. Неизвестна честота: Еритематозен ангиодем, сърбеж, петехии и екхимози, изтъняване на



	кожата, синини, стрии, телангиектазия, хирзутизъм.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: Мускулна слабост, забавен растеж. Неизвестна честота: Стероидна миопатия, остеопороза, фрактури на прешлени и дълги кости, артралгия, аваскуларна остеонекроза, руптура на сухожилия.
Бъбречни и уринарни нарушения	Неизвестна честота: Склеродермална бъбречна криза*.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Неизвестна честота: Нередовна менструация.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: Нарушено заздравяване на рани. Неизвестна честота: Умора, неразположение, „синдром на отнемане“, включващ температура, мialгия, артралгия, ринит, конюнктивит, болезнени сърбящи кожни нодули и загуба на тегло. Твърде бързо намаляване на дозата на кортикостероида след продължително лечение може да доведе до остра адренална недостатъчност, хипотония и смърт.

*Склеродермална бъбречна криза – в различните субпопулации честотата варира. Най-висок риск е наблюдаван при пациенти с дифузна системна склероза. Най-нисък риск е наблюдаван при пациенти с ограничена системна склероза (2%) и при системна склероза с начало в юношеска възраст (1%).

Следните нежелани реакции се съобщават при следните противопоказани пътища на въвеждане на медикамента:

Инtrateкалено/епидурално приложение: арахноидит, функционално стомашно-чревно нарушение или нарушена функция на пикочния мехур, главоболие, менингит, парапареза/параплегия, гърчове, сетивни нарушения. Честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата,
ул. Дамян Груев № 8,
1303 София,
тел: +359 28903417,
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщенията за остра токсичност и метаболитни нарушения след предозиране на кортикостероиди са редки. Няма клиничен синдром на остро предозиране на кортикостероиди. В случай на предозиране няма специфичен антидот; лечението е поддържащо и симптоматично. Метилпреднизолон може да бъде диализиран.

Хронично предозиране води до типичните симптоми на синдрома на Къшинг.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Глюкокортикоиди, АТС код: N02AB04.



Метилпреднизолон е силно действащ кортикостероид, с междинна продължителност на действие. Противовъзпалителната му активност е поне пет пъти по-висока от тази на хидрокортизона. Практически няма минералкортикоидна активност, което води до намалена честота на задръжка на натрий и вода.

Механизъм на действие:

Механизмът на действие на стероидите се основава на тяхното взаимодействие със специфични вътреклетъчни цитоплазмени рецептори. След като се е образувал рецепторно-глюкокортикоидния комплекс, той преминава в ядрото, където взаимодейства със специфични ДНК секвенции, стимулиращи или потискащи генната транскрипция на специфични мРНК, кодиращи синтеза на определени протеини в прицелните органи, които в крайна сметка са истински отговорите за действието на кортикостероида.

Фармакодинамични ефекти:

Противовъзпалително действие: действието му не зависи от етиологията (инфекциозна, химична, физична, имунологична) и включва инхибиране на непосредствените прояви (зачервяване, топлина, болка, подуване) и на късните възпалителни прояви (фибробластна пролиферация, образуване на фибрин, цикатризация (белези)). Глюкокортикоидите индуцират синтеза на липокортин-1, който инхибира активирането на фосфолипаза А2, ензим, който освобождава полиненаситените мастни киселини, прекурсори в синтеза на простагландините и левкотриените и фактор на тромбоцитната агрегация (PAF), всички – мощни медиатори на възпалителния процес.

Имуносупресивно действие: предизвиква намаляване на имунния отговор на организма чрез намеса в интерлевкоцитните сигнали, медириани от лимфокините. Те инхибират макрофаго-лимфоцитното взаимодействие и последващото освобождаване на IL-2; в резултат на това потискат активирането на Т-лимфоцитите, произведени от антигени и синтеза на цитокини от активирани Т-лимфоцити. Поради тези свои действия метилпреднизолонът се използва в определени спешни ситуации.

Метаболитни действия:

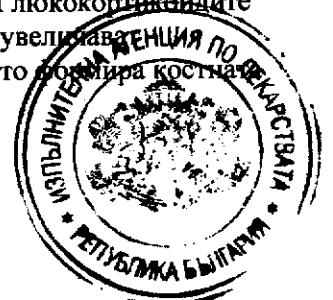
Въглехидратен метаболизъм: намалява усвояването на глюкоза от тъканите, освен в мозъка и сърцето и стимулира ченодробната глюконеогенеза като улеснява превръщането на аминокиселини, мастни киселини и глицерол в глюкоза. Това води до хипергликемия и глюкозурия, повишена инсулинова резистентност и влошена метаболитна ситуация при пациенти с диабет. Допълнително, увеличава отлагането на гликоген в черния дроб и скелетната мускулатура.

Протеинов метаболизъм: инхибира синтеза на протеини, повишава протеолитичната активност и стимулира разграждане на протеините на скелетната мускулатура, костите и съединителната тъкан до аминокиселини, които се използват при синтеза на глюкоза (неоглюкогенеза).

Инхибира фибробластната пролиферация и синтеза на колаген, причинявайки чупливост на капилярите, забавя зарастването на раните, изтънява дебелината на кожата и улеснява появата на кожни стрии.

Липиден метаболизъм: повишава апетита и приема на калории, стимулира липолизата. От друга страна, увеличава липогенезата, ефект, който може да бъде медириан от освободения инсулин в отговор на хипергликемията. Резултатът от тези контрастни ефекти е преразпределение на телесните мазнини, съсредоточавайки натрупването им по лицето, шията и корема, докато крайниците остават тънки поради мускулната хипотрофия. При хронично лечение високите дози глюкокортикоиди могат да повишат плазмените нива на общия холестерол и на триглицеридите.

Водно-електролитен метаболизъм: метилпреднизолон има определен минералкортикоиден ефект, предизвиквайки задръжане на натрий и вода, отоци, високо кръвно налягане и хипокалиемия, които допринасят за мускулната слабост. Калциевият метаболизъм също се променя. Глюкокортикоидите инхибират действието на витамин D, намаляват чревната абсорбция на калций, увеличават бъбречното елиминиране на калций и инхибират остеобластната активност, която стимулира костна матрица. Като следствие водят до хипокалциемия.



Действия върху централната нервна система: предизвикват повишаване на настроението с усещане за благополучие и еуфория. При хронично лечение водят до безсъние, раздразнителност и понякога тревожност, депресия, мания, психотични реакции.

Заместителна терапия: физиологични дози метилпреднизолон заместват ендогенния кортизол в случаи на кортико-надбъбречна недостатъчност. Той влияе върху метаболизма на въглехидратите, протеините и липидите. Предвид практическото отсъствие на минералкортикоидни ефекти на метилпреднизолон, той трябва да се прилага едновременно с минералкортикоид в случаите на заместителна терапия, когато недостатъчността на кортико-надбъбречната функция е пълна.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Установено е, че степента на абсорбция на свободния метилпреднизолон след интрамускулно и интравенозно приложение е еквивалентна и значително по-голяма от тази след приложение на перорален разтвор и перорални таблетки метилпреднизолон.

След доза метилпреднизолон натриев сукцинат от 40 mg, приложена интрамускулно на 14 здрави доброволци от мъжки пол, средната пикова концентрация от 454 ng/ml е достигната за 1 час. След 12 часа плазмената концентрация на метилпреднизолон намалява до 31,9 ng/ml. 18 часа след прилагане на дозата не се открива метилпреднизолон.

На базата на AUC (площта под кривата концентрация/време - показател за тоталната лекарствена абсорбция) е установено, че интрамускулно приложеният метилпреднизолон е еквивалентен на същата доза, приложена интравенозно.

Разпределение

Метилпреднизолон е с широко разпределение в целия организъм, преминава през кръвно-мозъчната бариера, секретира се в кърмата. Привидният му обем на разпределение е приблизително 1,2-1,5 l/kg. Степента на свързване с плазмените протеини е 62%.

Биотрансформация

Метаболизира се в черния дроб до неактивни метаболити, като основните са 20 α -хидроксиметилпреднизолон и 20 β -хидроксиметилпреднизолон. Метаболизмът в черния дроб се извършва основно посредством CYP3A4 (за списъка на лекарствените взаимодействия, основани на CYP3A4 медирания метаболизъм, вж. точка 4.5).

Елиминиране

Екскретира се главно с урината, като <10% е непроменен. Средният полуживот на елиминиране за метилпреднизолон е в рамките на 1,8 до 5,2 часа. Общият му клирънс е приблизително 5 до 6 ml/min/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

LD₅₀ интравенозно при плъхове и мишки е 650 mg/kg, респективно 770 mg/kg телесно тегло.

LD₅₀ при плъхове през устата е по-голям от 4000 mg/kg телесно тегло.

Хронична токсичност

При субхронични проучвания, проведени при животни, са описани ефекти като полицитемия, лимфопения, атрофия на тимуса и надбъбречната кора, започвайки от 12,5 mg/kg, считани за еквивалентни на човешката терапевтична доза. Наблюдава се и повишено отлагане на гликоген в черния дроб при доза 1 mg/kg.

Хроничното лечение с дневни дози между 3 и 10 mg/kg телесно тегло при животни е довело до намаляване на имунния отговор, намаляване активността на костния мозък, атрофия на оксалатните мускули, промяна в теглото на яйчниците и тестисите (куче: намалено тегло на тестисите, плъхове: повишено тегло на яйчниците и тестисите) и намалено тегло на простатата (куче) и лимфатични везикули (плъх), полидипсия, диария и влошаване на общото състояние.



Канцерогенност

Няма данни от дългосрочни проучвания относно канцерогенезата при животни.

Мутагенност

Мутагенезата на метилпреднизолон не е проучена задълбочено. Тестът на Еймс е отрицателен.

Тератогенност

В проучвания върху животни глюкокортикоидите причиняват промени във вътрематочния растеж, така че не може да се изключат подобни ефекти в случаи на дългосрочно лечение през бременността при хора. В експерименти с животни метилпреднизолон води до незатваряне на небцовия шев (разцепено небце) при мишки. Плъхове и зайци са показали резистентност към този ефект. Други вродени аномалии, наблюдавани при животни са микроцефалия, хепатомегалия, намален размер на надбъбречната жлеза и тимуса.

Няма достатъчно данни по отношение на безопасността на метилпреднизолон по време на бременност при хора. Наличните данни, в съответствие с прилагането на глюкокортикоиди по време на първото тримесечие на бременността не са показали повишен риск от тератогенеза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за инжекционен разтвор:

Натриев хидроксид

Безводен динатриев фосфат

Натриев фосфат монохидрат

Разтворител за инжекционен разтвор:

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

За да се избегнат проблеми, свързани със съвместимостта с други лекарства, Софазолон трябва да се прилага отделно и само с разтворите, изброени в точка 6.6.

Едновременното приложение на приготвения разтвор за инжекции Софазолон с други лекарствени продукти в същата спринцовка трябва да се избягва, тъй като може да настъпи утаяване. Смесването с инфузионни разтвори също може да доведе до замъгляване на разтвора или образуване на утайки.

6.3 Срок на годност

3 години

Приготвения разтвор трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, при температура под 25°C.

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от безцветно стъкло с прах за инжекционен разтвор (1, 8, 10 или 40), заедно с ампулите от безцветно стъкло с разтворител за инжекционен разтвор (1, 8, 10 или 40) и листовка в картонена кутия.



Всеки флакон с прах за инжекционен разтвор съдържа 40 mg метилпреднизолон като метилпреднизолонов хидроген сукцинат.

Всяка ампула с разтворител съдържа 1 ml вода за инжекции.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на развора

Към флакона с прах за инжекционен разтвор се прибавя приложеният в комплекта разтворител от ампулата. Ако продуктът се прилага инфузионно, така приготвеният разтвор се прибавя към различно количество инфузионен разтвор – 5% глюкоза, 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза в 0,9% разтвор на натриев хлорид.

Преди приложението на продукта да се проверява цвета и бистротата на развора за парентерално приложение.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16,
1220 София, България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20200177

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

Дата на първо разрешаване: 13.10.2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2021 г.

