

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

PREDNOL-L 20mg PREDNOL-L 40mg (methylprednisolone sodium succinate) прашок и вехикулум за раствор за инјектирање

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

PREDNOL-L 20mg прашок и вехикулум за раствор за инјектирање
PREDNOL-L 40mg прашок и вехикулум за раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

PREDNOL-L 20 mg:

Активна супстанција:

- една ампула содржи 26.5mg метилпреднизолон натриум сукцинат, еквивалентно на 20 mg метилпреднизолон
- една ампула со растворувач содржи 2 ml вода за инјекции.

Ексципиенси:

дибазен натриум фосфат, анхидриран.....0.75mg;
лактоза монохидрат (добиена од кравјо млеко).....20mg;
натриум хлорид.....0.5mg.

PREDNOL-L 40 mg:

Активна супстанција:

- една ампула содржи 53mg метилпреднизолон натриум сукцинат, еквивалентно на 40 mg метилпреднизолон
- една ампула со растворувач содржи 2 ml вода за инјекции.

Ексципиенси:

дибазен натриум фосфат, анхидриран.....1.5mg;
лактоза монохидрат (добиена од кравјо млеко).....10mg;
натриум хлорид.....1mg.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање.
Бел лиофилизиран прашок цво безбојна ампула.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

PREDNOL-L е индициран за било која состојба кај која е потребен брз и интензивен кортикостероиден ефект како што се:

1. Дерматолошки заболувања

Тежок мултиформен еритем (Stevens-Johnson-ов синдром).

2. Алергиски состојби

Бронхијална астма.

Ангioneвротски едем.

Анафилакса.



3. Гастроинтестинални заболувања

Улцеративен колитис.

Кронова болест.

4. Респираторни заболувања

Аспирација на желудечна содржина.

Фулминантна или дисеминирана туберкулоза (со соодветна анти-туберкулозна терапија).

5. Невролошки нарушувања

Церебрален едем, секундарен на церебрален тумор.

Акутна егзацербација на мултипла склероза базирана на релапсирачко-ремитентна основа.

6. Останато

Т.Б. менингитис (со соодветна антитуберкулозна терапија).

Трансплантација.

4.2 **ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА**

PREDNOL-L може да се аплицира интравенски (во вид на инјекција или инфузија) или интрамускулно, но во итни случаи пожелно е препаратот да се даде интравенски во одреден временски период.

Доколку се применува висока доза на PREDNOL-L интравенски, треба да се даде во период од најмалку 30 минути. Дозите до 250 mg треба да се даваат интравенски во тек на најмалку пет минути.

За интравенска инфузија иницијално подготвениот раствор со растворувачот во пакувањето, може да се дилуира со изотонични раствори, физиолошки раствор и глукоза. За да се избегнат проблемите со компатибилноста со други лекови, PREDNOL-L треба посебно да се администрира, само во наведените раствори.

Несаканите ефекти можат да се минимизираат со употреба на најмалата ефективна доза во најкраток период (видете дел 4.4).

Парентералните препарати, доколку е тоа можно, треба визуелно да се проверат во однос на присуство на честички и бојата на растворот пред употребата.

Возрасни

Дозирањето варира во зависност од тежината на клиничката слика, иницијалната доза се движи од 10 до 500 mg. При терапија на реакции на отфрлање на ткива по трансплантација, се препорачува доза до 1 g/ден. Иако дозирањето и протоколите на лекување варираат во студиите на примена на метилпреднизолон во терапија на реакции на отфрлање на ткива, објавената литература ја подржува примената на доза од 500 mg до 1 g, како најчесто применувана доза во терапија на акутна фаза на отфрлање. Терапијата со оваа доза треба да се лимитира на 48 до 72 часа, односно само додека состојбата на пациентот не се стабилизира, со оглед на тоа што подолгата примена на високи дози на кортикостероиди може да предизвика сериозни несакани дејства индуцирани со кортикостероиди (видете дел 4.4 и дел 4.8).

Педијатриска популација

Во третман на состојби кои налагаат високи дози на кортикостероиди, како што се хематолошки, ревматски, ренални и дерматолошки состојби, препорачаните дози се



движат од 30 mg/kg/ден до максимум 1 g/ден.

Ова дозирање како ударна терапија, секој или секој втор ден, може да се повтори до три пати. Во третманот на реакциите на отфрлање на трансплантант по трансплантација, препорачаното дозирање е 10-20 mg/kg/ден во тек на 3 дена, до максимално 1 g/ден.

Во терапија на статус астматикус, се препорачува дозирање од 1-4 mg/kg/ден во траење од 1-3 дена.

Постари пациенти

PREDNOL-L првенствено се користи во акутни, краткотрајни состојби. Нема податоци кои би упатувале на потреба од менување на режимот на дозирање кај оваа популација на пациенти. Лекувањето на постарите пациенти треба да се планира, имајќи ги во предвид посериозните последици на вообичаените несакани дејства на кортикостероидите во постарата возраст, поради што е потребен и континуиран клинички мониторинг (видете дел 4.4).

Деталните препораки за дозирање кај возрасни пациенти се:

Кај анафилактички реакции најпрвин треба да се администрира адреналин или норадреналин за брз хемодинамски ефект, проследено со интравенска инјекција на PREDNOL-L со други прифатливи процедури. Постојат докази кои укажуваат на тоа дека кортикостероидите со нивниот пролонгиран хемодинамски ефект се од корист во превенирањето на рекурентни напади на акутни анафилактички реакции.

Кај сензитивни реакции PREDNOL-L може да доведе до олеснување во рамките на половина час до два часа. Кај пациентите со астматичен статус PREDNOL-L може да се даде во доза од 40 mg интравенски, која може да се повтори во зависност од одговорот на пациентот. Кај некои астматични пациенти може да има предност администрацијата со спора интравенска инфузија во период од неколку часа.

Кај реакции на отврлање на графт по трансплантација користени се дози до 1 g на ден за супресија на кризите на отфрлање, со дози од 500 mg до 1 g најчесто користени за акутно отфрлање. Третманот треба да продолжи само додека состојбата на пациентот се стабилизира, обично не подолго од 48-72 часа.

Кај церебрален едем кортикостероидите се користат за намалување или спречување на церебрален едем поврзан со тумори на мозокот (примарни или метастатски).

Кај болни со едем поради тумор, важно е да се намалува дозата на кортикостероидите за да се избегне последователното зголемување на интракранијалниот притисок. Доколку едем на мозокот се јави и покрај намалувањето на дозата на кортикостероидите (со исклучена можност од интракранијално крварење), потребно е повторно да се воведат поголеми и почести парентерални дози. Болните со одреден малигнитет можат да се лекуваат повеќе месеци или дури доживотно со перорални кортикостероиди. Слични или поголеми дози можат да бидат од помош во контрола на едеми во тек на терапијата со зрачење.

За третман на едеми поради тумор на мозокот се препорачуваат следните шеми на дозирање:

План А (1)	Доза (mg)	Начин на примена	Интервал (часови)	Времетраење
Пред операција	20	i.m	3-6	
Во тек на операција	20 до 40	i.v	на час	
По операција	20	i.m	3	24 часа



	16	i.m	3	24 часа
	12	i.m	3	24 часа
	8	i.m	3	24 часа
	4	i.m	3	24 часа
	4	i.m	6	24 часа
	4	i.m	12	24 часа

План Б (2)	Доза (mg)	Начин на примена	Интервал (часа)	Времетраење во денови
Пред операција	40	i.m	6	2-3
По операција	40	i.m	6	3-5
	20	перорално	6	1
	12	перорално	6	1
	8	перорално	8	1
	4	перорално	12	1
	4	перорално		1

Целта е да се прекине терапијата по вкупно 10 дена.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Fox JL, MD. "Use of Methylprednisolone in Intracranial Surgery" Medical Annals of the District of Columbia, 34:261-265, 1965.
2. Cantu RC, MD Harvard Neurological Service, Boston, Massachusetts. Letter on file, The Upjohn Company (February 1970).

Во третманот на **акутна егзацербација на мултипла склероза** кај возрасни, препорачаната доза е 500 mg или 1 g на ден во тек на 3 дена. PREDNOL-L треба да се дава како интравенска инфузија во тек на најмалку 30 минути.

Во други индикации, почетната доза варира од 10 до 500 mg во зависност од клиничкиот проблем кој што се третира. Поголеми дози може да бидат потребни за краткотраен третман на тешки, акутни состојби. Почетни дози до 250 mg, треба да се даваат во период од најмалку 5 минути, а дозите поголеми од 250 mg треба да се даваат интравенски во период од најмалку 30 минути. Последователните дози може да се даваат интравенски или интрамускулно, во интервали во согласност со одговорот на пациентот и клиничката состојба. Кортикостероидната терапија е адјувантна и не е замена за конвенционалната терапија.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

PREDNOL-L е контраиндициран:

- кај пациенти кои имаат системски фунгални инфекции, освен ако не се користи специфична анти-инфективна терапија и кај церебрален едем кај маларија.
- кај пациенти со позната хиперсензитивност кон метилпреднизолон или кон било кој ексципиент наведени во делот 6.1;
- кај пациенти со позната или суспектна алергија на кравјо млеко или негови компоненти, како и останати млечни производи, бидејќи производот содржи лактоза добиена од кравјо млеко (видете дел 4.4);
- интратекален начин на администрација.

Администрацијата на живи или живи атенуирани вакцини е контраиндицирана кај пациентите кои примаат имunosупресивни дози на кортикостероиди.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТпазливост и ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Имunosупресивни ефекти/Зголемена осетливост кон инфекции;



Кортикостероидите може да ја зголемат осетливоста кон инфекции, да ги маскираат знаците на инфекцијата и да се јават нови инфекции во текот на нивната употреба. Супресијата на инфламаторниот одговор и имуната функција ја зголемува осетливоста кон фунгални, вирални и бактерики инфекции и нивната тежина. Клиничката слика често може да биде атипична и да достигне напреден стадиум пред да биде препознаена.

Лицата кои што примаат лекови кои го супримираат имуниот систем се повеќе осетливи кон инфекции во споредба со здравите лица. Варичелата и морбилите на пример, може да имаат многу посериозни или понекогаш дури и со фатален исход кај неимунизирани деца или возрасни кои се на кортикостеориди.

Варичелата претставува посебен проблем бидејќи ова обично минорно заболување може да биде фатално кај имunosупримираните пациенти. Пациентите (или родителите на децата) без сигурна историја на варичела треба да се советуваат да избегнуваат близок личен контакт со варичела или херпес зостер и ако дојде до експозиција веднаш треба да побараат медицинска помош. Пасивната имунизација со варичела/зостер имуноглобин (VZIG) е потребна при експозиција на неимунизирани пациенти кои примаат системски кортикостеориди или кои ги користеле нив во рамките на претходните 3 месеци; оваа имунизација треба да се даде во рамките на 10 дена од експозицијата на варичела. Ако е потврдена дијагноза на варичела, заболувањето налага специјалистичка нега и ургентен третман. Кортикостеоридите не треба да се прекинуваат и дозата може да треба да се зголеми.

Експозиција на морбили треба да се избегнува. Ако дојде до експозиција веднаш треба да се побара медицински совет. Може да биде потребна профилакса со нормален интрамускуларен имуноглобулин.

Слично на тоа, кортикостероидите треба со голема внимателност да се користат кај пациенти со познати или суспектни паразитски инфекции, како што е инфестација со *Strongyloides*, која може да доведе до хиперинфекција со *Strongyloides* и дисеминација со ширење на ларвална миграција, често пропратена со тежок ентероколитис и потенцијално фатална грам-негативна септикемија.

Живи вакцини не треба да се даваат на лица со оштетен имун одговор. Одговорот на останатите вакцини може да биде намален.

Употребата на кортикостероидите кај активна туберкулоза треба да биде ограничена само на оние случаи со фулминантна или дисеминирана туберкулоза, кај кои кортикостеоридите се користат за третман на заболувањето заедно со соодветна антитуберкулозна терапија. Доколку кортикостеоридите се индицирани кај пациенти со латентна туберкулоза или туберкулин реактивност, потребен е внимателен мониторинг бидејќи може да дојде до реактивација на болеста. Во текот на продолжена кортикостероидна терапија, овие пациенти треба да примаат хемопрофилакса.

Пријавен е Капоши сарком кај пациенти кои примале кортикостероидна терапија. Прекинувањето на кортикостероидите може да резултира со клиничка ремисија.

Иако метилпреднизолон не е одобрен за употреба во било која индикација на шок, треба да се почитуваат следните предупредувања. Податоците од клиничката студија која е спроведена за утврдување на ефикасноста на метилпреднизолон кај септичен шок покажуваат дека доаѓа до поголем mortalitet кај пациентите кои ја започнале студијата со зголемено ниво на креатинин во серумот или кај кои се развила секундарна инфекција по започнувањето на терапијата со метилпреднизолон. Поради тоа, овој медицински производ не треба да се користи за третман на септичен синдром или септичен шок.

Улогата на кортикостеоридите во септичниот шок е контроверзна, при што раните студии укажуваат како на корисни така и на штетни ефекти. Во поново време, суплементацијата на кортикостеориди се сугерира дека може да биде корисна кај



пациенти со потврден септичен шок кој манифестира адренална инсуфициенција. Меѓутоа, рутинската употреба кај септичен шок не се препорачува. Систематичниот преглед на краткотрајна употреба на високи дози на кортикостероиди не ја поткрепува нивната употреба. Меѓутоа, мета-анализите и ревијалните трудови сугерираат дека подолгите циклуси на употреба (5-11 дена) на ниски дози на кортикостероиди може да го намалат морталитетот, особено кај пациентите со вазопресорно-зависен септичен шок.

Ефекти на имуниот систем

Може да се јават алергиски реакции. Ретки кожни реакции и анафилактички / анафилактоидни реакции се пријавени по парентерална терапија со метилпреднизолон. Лекарите кои го користат лекот треба да бидат подготвени да се справат со оваа можност. Пред администрација на лекот треба да се превземат соодветни мерки на претпазливост, особено ако пациентот има историја на алергија на лекови.

Алергија на кравјо млеко

PREDNOL-L содржи лактоза од кравјо млеко како ексципиент и затоа може да содржи траги на протеини од кравјо млеко (алергени од кравјо млеко). Кај пациенти со алергија на протеини од кравјо млеко, третирани за акутни алергиски состојби, се пријавени тешки алергиски реакции, вклучително бронхоспазам и анафилакса. PREDNOL-L не треба да се дава кај пациенти со позната или сомнителна алергија на кравјо млеко (видете дел 4.3). За третман на акутни алергиски состојби, алергиските реакции на протеините од кравјо млеко треба да се земат предвид кај пациенти кои земаат PREDNOL-L и чии симптоми се влошуваат или кај кои се развиваат нови алергиски симптоми (видете дел 4.3). Употребата на PREDNOL-L треба да се запре и состојбата на пациентот треба да се третира соодветно.

Ендокрини ефекти

Кај пациентите на кортикостероидна терапија изложени на невообичаен стрес, индицирано е зголемување на дозата на кортикостероидите со кратко дејство пред, во текот и по стресната ситуација.

Фармаколошките дози на кортикостероидите кои се администрираат подолг временски период може да резултираат со хипоталамо-питуитарна-адренална (HPA) супресија (секундарна адренална инсуфициенција). Степенот и времетраењето на продуцираната адренална инсуфициенција се индивидуално варијабилни и зависат од дозата, фреквенцијата, времето на администрацијата и времето на гликокортикоидната терапија. Овој ефект може да се минимизира со употреба на лекот секој втор ден.

Додатно, може да дојде до појава на акутна адренална инсуфициенција со можен фатален исход ако гликокортикоидите нагло се прекинат.

Кај пациентите кои примале повеќе од физиолошките дози на системски кортикостероиди (приближно 6 mg метилпреднизолон) во временски период подолг од 3 недели, повлекувањето на лекот не треба да биде нагло.

Поради тоа, секундарната адренална инсуфициенција поради лекот може да се минимизира со постепено намалување на дозата.

Начинот на намалување на дозата зависи во голема мера од можноста за појава на релапс како последица на намалување на дозата на системските кортикостероиди.

При прекилот на лекот може да биде потребна клиничка проценка на активноста на болеста. Доколку е малку веројатна можноста за релапс на болеста по прекилот на системските кортикостероиди, но е неизвесна појавата на супресија на оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда, дозата на системскиот кортикостероид



може брзо да се намали до физиолошка доза. Кога е постигната дневната доза од 6 mg метилпреднизолон, понатаму намалувањето на дозата би требало да биде побавно како би се обновила оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда.

Наглиот прекин на терапијата со системски кортикостероиди, по континуираната примена до 3 недели, е соодветна ако се смета дека е слаба веројатноста за релапс. Се смета дека е малку веројатно дека наглиот прекин на метилпреднизолон во дози до 32 mg дневно во траење од 3 недели ќе доведе до клиничка значајна супресија на оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда кај повеќето пациенти.

Постепениот прекин на терапијата со системски кортикостероиди, дури и по циклус во траење од три недели или пократко, треба да се разгледа кај следната група на болни:

- Пациенти кои примале повторувани циклуси на системски кортикостероиди, особено подолго од 3 недели.
- Кога е препишана краткотрајна терапија во тек на првата година од прекиноот на долготрајната терапија (со месеци или години).
- Пациенти кои имаат причини за адренкортикална инсуфициенција, неврзана за терапија со егзогени кортикостероиди.
- Пациенти кои примаат доза на системски кортикостероиди поголеми од 32 mg метилпреднизолон дневно.
- Пациенти кои повторувано примаат дози навечер.

Пациентите треба со себе да ја носат картата за “Третман со стероиди” која содржи јасни насоки за предупредувањата кои треба да бидат превземени за да се минимизира ризикот и која содржи податоци за докторот кој го препишал лекот, самиот лек, режимот на дозирање и времетраењето на третманот.

Овој тип на релативна инсуфициенција може да перзистира со месеци по прекинувањето на терапијата; поради тоа, ако се јави било каква стресна ситуација во овој период, хормоналната терапија треба повторно да се започне.

Исто така, може да се јави стероиден “синдром на повлекување” кој не е поврзан со адренкортикална инсуфициенција по нагло прекинување на употребата на гlikоcортикоиди. Овој синдром вклучува симптоми како што се: анорексија, мачнина, повраќање, летаргија, главоболка, треска, болка во зглобовите, десквамација, миалгија, губиток на телесна тежина и/или хипотензија. Се смета дека овие ефекти се јавуваат пред се поради ненадејната промена во гlikоcортикоидината концентрација, а во помала мера поради ниското ниво на гlikоcортикоиди. Поради тоа што гlikоcортикоидите може да предизвикаат или да го влошат постоечкиот Кушингов синдром, гlikоcортикоидите треба да се избегнуваат кај пациенти со Кушингов синдром. Кортикостероидите имаат зголемен ефект кај пациентите со хипотиреоидизам. Кај пациентите со хипотиреоидизам е потребен почест мониторинг.

Метаболизам и нутриција

Зачестен мониторинг е потребен кај пациентите со дијабетес мелитус (или фамилијарна историја на дијабетес). Кортикостероидите, вклучувајќи го и метилпреднизолонот, може да го зголемат нивото на глукоза во крвта, да го влошат претходно постоечкиот дијабетес и да ги предиспонираат пациентите кои се на долготрајна терапија со кортикостероиди на дијабетес мелитус.

Психијатриски ефекти



Пациентите и/или лицата кои се грижат за нив треба да се предупредат дека може да се јават потенцијално тешки психијатриски несакани реакции при употреба на системски стероиди (видете дел 4.8). Симптомите типично се јавуваат во рамките на неколку дена или недели од почетокот на третманот. Ризикот може да биде поголем со високите дози/системска експозиција (видете дел 4.5) кој може да го зголеми ризикот од несакани ефекти, иако големината на дозата не овозможува предикција за почетокот, типот, тежината или времетраењето на реакциите. Најголемиот дел од реакциите се повлекуваат или со намалување на дозата или прекинување на лекот, но може да биде потребен и специфичен третман. Пациентите/лицата кои се грижат за нив, треба да се советуваат да побараат медицински совет доколку се загрижени во однос на развој на психолошки симптоми, особено ако е суспектно депресивно расположение или суицидни идеи. Пациентите/лицата кои се грижат за нив треба да се предупредат за можните психијатриски нарушувања кои може да се јават во текот или непосредно по намалувањето на дозата/прекинувањето на системските стероиди, иако вакви реакции ретко се регистрирани.

Посебна претпазливост е потребна кога се планира употреба на системски кортикостероиди кај пациенти со постоечка или претходна историја на тешки афективни нарушувања или кај најблиските членови од семејството. Тие би вклучувале депресивни или манично-депресивни заболувања и претходни стероидни психози.

Потребен е почест мониторинг кај пациентите со постоечки или претходна историја на тешки афективни нарушувања (особено претходна стероидна психоза).

Ефекти на нервниот систем

Кортикостероидите треба со претпазливост да се употребуваат кај пациенти со напади на конвулзии. Потребен е почест мониторинг кај пациентите со епилепсија.

Кортикостероидите треба со претпазливост да се употребуваат кај пациенти со миастенија гравис. (Исто така видете го и тврдењето за миопатија во делот за мускулоскелетни ефекти). Потребен е почест мониторинг кај пациентите со миастенија гравис.

Тешки медицински настани се пријавени во асоцијација со интратекален/епидурален начин на администрација (видете дел 4.8).

Пријавени се случаи на епидурална липоматоза кај пациенти кои примаат кортикостероиди, типично со долготрајна употреба на високи дози.

Окуларни ефекти

При употреба на системски и топикални кортикостероиди може да се јават визуелни нарушувања. Доколку кај пациентот се присутни симптоми како што се заматен вид или други визуелни нарушувања, треба да се има во предвид пациентот да се упати на офталмолог за процена на можната причина која може да вклучува катаракта, глауком или ретки заболувања како што се централна сериозна хориоретинопатија (CSCR) кои биле пријавени по употреба на системски и топикални кортикостероиди. Централната сериозна хориоретинопатија може да доведе до одвојување на ретината.

Почест мониторинг на пациентите е потребен кај пациентите со глауком (или фамилијарна историја на глауком) и кај пациентите со окуларен херпес симплекс поради ризик од корнеална перфорација.

Пролонгираната употреба на кортикостероиди може да предизвика постериорна субкапсуларна катаракта и нуклеарна катаракта (особено кај деца), егзофталмус или зголемен интраокуларен притисок, кој може да резултира со глауком со можно оштетување на оптичките нерви. Исто така, може да биде зголемена појавата на фунгални и вирални инфекции на окото кај пациенти кои примаат гликокортикоиди.



Кардиолошки ефекти

Несаканите ефекти на гликокортикоидите на кардиоваскуларниот систем, како што се дислипидемија и хипертензија, може да ги предиспонираат третираниите пациенти со постоечки кардиоваскуларни ризик фактори на додатни кардиоваскуларни ефекти доколку се користат високи дози и продолжена употреба. Според тоа, кортикостероидите треба да се користат рационално кај овие пациенти и треба да се превземат мерки на претпазливост за минимизирање на ризикот и доколку е потребно да се примени додатен мониторинг на срцето. Ниско дозажната терапија може да ја намали инциденцата на компликации при терапија со кортикостеориди.

Пријавени се неколку случаи на срцеви аритмии и/или циркулаторен колапс и/или срцев застој асоцирани со брза интравенска администрација на големи дози на метилпреднизолон натриум сукцинат (повисоки од 500 mg администрирани во период од помалку од 10 минути). Пријавена е и брадикардија во текот или по администрацијата на големи дози на метилпреднизолон натриум сукцинат и истата може да не биде поврзана со брзината и времетраењето на инфузијата.

Системските кортикостероиди треба со претпазливост да се употребуваат и само ако се стриктно индицирани во случаи на конгестивна срцева инсуфициенција.

Претпазливост е потребна кај пациенти кои истовремено примаат кардиопротективни лекови како што е дигоксин, поради можниот електролитен дисбаланс/губиток на калиум предизвикан од стероидната терапија (видете дел 4.8). Неопходен е почест мониторинг кај пациентите со конгестивна срцева инсуфициенција или свеж миокарден инфаркт (пријавена е миокардна руптура).

Васкуларни ефекти

Стероидите треба со претпазливост да се употребуваат кај пациенти со хипертензија. Неопходен е почест мониторинг на пациентот.

Пријавена е појава на тромбоза вклучувајќи венска тромбемболија при употреба на кортикостеориди. Поради тоа, кортикостеоридите треба да се употребуваат со претпазливост кај пациентите кои имаат предиспозиции за тромбоемболиски нарушувања.

Гастроинтестинални ефекти

Високи дози на кортикостероиди може да предизвикаат акутен панкреатитис. Нема општ консензус во однос на тоа дали кортикостероидите сами по себе се одговорни за појавата на пептички улцери во текот на терапијата; меѓутоа, терапијата со гликокортикоиди може да ги маскира симптомите на пептички улцер поради што може да дојде до перфорација или хеморагија без значајна болка. Терапијата со гликокортикоиди може да го маскира перитонитисот или другите знаци или симптоми асоцирани со гастроинтестинални нарушувања како што се перфорација, обструкција или панкреатитис. Во комбинација со нестероидните антиинфламаторни лекови (NSAIDs), ризикот од развој на гастроинтестинални улцери се зголемува.

Посебна претпазливост е потребна при употреба на системски кортикостероиди кај пациенти со следните состојби и доколку е неопходно почест мониторинг на пациентот:

Улцеративен колитис;
Перфорација, абсцес или други пиогени инфекции;
Дивертикулитис;
Свежи интестинални анастомози;
Пептичка улцерација.

Хепатобилијарни ефекти



Хепаталните оштетувања индуцирани со лекот, вклучувајќи акутен хепатитис или зголемени хепатални ензими може да бидат резултат на цикличен пулсирачки метилпреднизолон (најчесто при иницијална доза ≥ 1 g/ден). Пријавени се ретки случаи на хепатотоксичност. Времето до појава на овие симптоми може да биде неколку недели или подолго. Кај најголемиот број од пријавени случаи е регистрирано повлекување на несаканите ефекти по прекинување на третманот. Поради тоа, потребен е соодветен мониторинг.

Мускулоскелетни ефекти

Посебна претпазливост е потребна при употреба на системски кортикостероиди кај пациенти со миастенија гравис или остеопороза (пост-менопаузалните жени се со посебен ризик) поради што е потребен почест мониторинг на пациентот. Остеопорозата е честа, но поретко препознаен несакан ефект асоциран со долготрајната употреба на високи дози на гликокортикоиди.

Ренални и уринарни нарушувања

Потребна е претпазливост кај пациенти со системска склероза поради тоа што е регистрирана зголемена инциденца на склеродермална ренална криза со кортикостероиди, вклучувајќи го и метилпреднизолон. Поради тоа, крвниот притисок и реналната функција (s-креатинин) треба рутински да се контролираат. Кога е суспектна ренална криза, крвниот притисок треба внимателно да се контролира. Посебна претпазливост е потребна при употреба на системски кортикостероиди кај пациенти со ренална инсуфициенција, како и почест мониторинг на пациентот.

Испитувања

Просечни и големи дози на хидрокортизон или кортизон може да предизвикаат зголемување на крвниот притисок, задршка на соли и вода и зголемена екскреција на калиум. Овие ефекти е малку веројатно да се јават при употреба на синтетски деривати освен ако не се употребуваат во високи дози. Може да биде потребна диета со намален внес на соли и суплементација на калиум. Сите кортикостероиди ја зголемуваат екскрецијата на калциум.

Повреди, труења и процедурални компликации

Системските кортикостероиди не се индицирани и поради тоа не треба да се употребуваат за третман на трауматски повреди на мозокот; мултицентрична студија покажала зголемен морталитет по 2 недели до 6 месеци по повреда кај пациенти кај кои бил администриран метилпреднизолон натриум сукцинат во споредба со плацебо. Каузалната поврзаност со метилпреднизолон натриум сукцинат не била потврдена.

Останато

Бидејќи компликациите од третманот со гликокортикоиди зависат од големината на дозата и време траењето на третманот, кај секој индивидуален случај треба да се процени односот ризик/корист во однос на дозата, времетраењето на третманот и дали да се примени дневна или интермитентна терапија.

Истовремениот третман со CYP3A инхибитори, вклучувајќи производи кои содржат комбицистат, се очекува да го зголеми ризикот од системски несакани ефекти. Комбинацијата треба да се избегнува освен ако користа не е поголема од ризикот од системските несакани ефекти на кортикостероидот и во таков случај пациентите треба да се мониторираат за системски кортикостероидни несакани ефекти (видете дел 4.5).



Треба да се користи најниската можна тераписка доза на кортикостероиди за контрола на состојбата, а кога ќе биде можно намалување на дозата, намалувањето треба да се прави постепено.

Аспирин и нестероидните антиинфламаторни лекови треба со претпазливост да се употребуваат во комбинација со кортикостероиди.

Феохромоцитомски кризи, кои може да бидат фатални, се опишани по администрација на системски кортикостероиди. Кортикостероидите треба да се администрираат кај пациентите со суспектен или идентификуван феохромоцитом после внимателна процена на односот ризик/корист.

Педијатриска популација

Растот и развојот на новороденчињата и децата кои се на продолжена терапија со кортикостероиди треба внимателно да се следи. Растот може да биде супримиран кај деца кои примаат долготрајно дневни поделени дози на гликокортикоидна терапија. Примената на ваков режим треба да биде ограничена само за најсериозните индикации. Овој несакан ефект може да се минимизира со примена на алтернативно дозирање на гликокортикоидите на секој втор ден.

Новороденчињата и децата кои примаат долготрајна кортикостероидна терапија имаат специјален ризик од зголемен интракранијален притисок.

Високи дози на кортикостероиди може да предизвикаат панкреатитис кај деца.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Метилпреднизолонот е сусптрат на ензимот P450 (CYP) и главно се метаболизира преку CYP3A4 ензимот. CYP3A4 е доминантен ензим на најголемата CYP субфамилија во хепарот кај возрасни луѓе. Тој ја катализира 6 β -хидроксилацијата на стероидите, есенцијалната метаболна Фаза I како на ендогените така и на синтетските кортикостероиди. Повеќето од другите соединенија исто така се субстрати на CYP3A4, а некои од нив (вклучувајќи и други лекови) може да го нарушат метаболизмот на гликокортикоидите преку индукција (нагорна регулација) или инхибиција на CYP3A4 ензимот.

CYP3A4 ИНХИБИТОРИ – Лековите кои ја инхибираат CYP3A4 активноста генерално го намалуваат хепаталниот клиренс и ги зголемуваат плазматските концентрации на лековите кои се супстрати на CYP3A4, како што е метилпреднизолон. Во присуство на CYP3A4 инхибитор, дозата на метилпреднизолон треба да се титрира како би се избегнала стероидна токсичност.

CYP3A4 ИНДУКТОРИ – лековите кои ја индуцираат CYP3A4 активноста генерално го зголемуваат хепаталниот клиренс што резултира со намалување на плазматските концентрации на лековите кои се субстрати за CYP3A4. Истовремената администрација може да налага зголемување на дозата на метилпреднизолон како би се постигнал посакуваниот ефект.

CYP3A4 СУБСТРАТИ – во присуство на друг CYP3A4 субстрат, хепаталниот клиренс на метилпреднизолон може да биде нарушен, што може да налага прилагодување на дозата. Можно е несаканите дејства кои се асоцирани со употребата на некој од лековите како монотерапија да бидат повеќе изразени при истовремена администрација.

NON-CYP3A4-ПОСРЕДУВАНИ ЕФЕКТИ – другите интеракции и ефекти кои се јавуваат со метилпреднизолон се опишани во Табела 1 подолу.

Во табела 1 се наведени и опишани најчестите и/или клинички најзначајните интеракции со лекови или ефекти со метилпреднизолон.

Табела 1. Значајни интеракции/ефекти со лекови или супстанции на



метилпреднизолон

Лек Класа или Тип - ЛЕК или СУПСТАНЦИЈА	Интеракција	Ефект
Макролидни антибиотици - TROLEANDOMYCIN Антибиотик - ISONIAZID - ЦУС ОД ГРЕЈПФРУТ	CYP3A4 ИНХИБИТОР	CYP3A4 ИНХИБИТОР. Може да дојде до зголемување на плазматските концентрации на метилпреднизолон. Дозата на метилпреднизолон може да има потреба да се титрира за да се избегне стероидна токсичност. Додатно, постои потенцијален ефект на метилпреднизолон да ја зголеми брзината на ацетилација и клиренсот на изонијазид.
Антибиотик, Антитуберкулотик - RIFAMPIN Антиконвулзиви - PHENOBARBITAL - PHENYTOIN	CYP3A4 ИНДУКТОР	CYP3A4 ИНДУКТОР Може да дојде до намалување на плазматските концентрации на метилпреднизолон. Истовремената администрација може да налага зголемување на дозата на метилпреднизолон за да се постигне саканиот ефект.
Антиеметик - APREPITANT - FOSAPREPITANT Антифунгални лекови - ITRACONAZOLE - KETOCONAZOLE Антивирусни лекови - HIV-ПРОТЕАЗА ИНХИБИТОРИ Фармакокинетски стимулатор - COBICISTAT Блокатор на калциумовите канали - DILTIAZEM Контрацептиви (орални) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHISTERONE Имуносупресив - CICLOSPORIN Макролиден антибиотик - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN	CYP3A4 ИНХИБИТОРИ (и СУБСТРАТИ)	CYP3A4 ИНХИБИТОРИ (и СУБСТРАТИ) Хепаталниот клиренс на метилпреднизолон може да биде инхибиран или индуциран, што резултира со зголемување или намалување на плазматските концентрации на метилпреднизолон. Може да биде потребно соодветно прилагодување на дозата. Можно е несаканите ефекти асоцирани со употребата на поедините лекови како монотерапија да бидат повеќе изразени при истовремена администрација. 1) Протеаза инхибитори, како што се индинавир и ритонавир може да ги зголемат плазматските концентрации на кортикостероидите. 2) Кортикостероидите може да го индуцираат метаболизмот на инхибиторите на HIV протеазата, што ќе резултира со редуцирани плазма концентрации. Циклоспорин 1) Доаѓа до меѓусебна инхибиција на метаболизмот при истовремена употреба на циклоспорин и метилпреднизолон, која може да резултира со зголемување на концентрациите на некој од лековите или на двата лека. Поради тоа, можно е несаканите ефекти асоцирани со употребата на поедините лекови како монотерапија да бидат повеќе изразени при истовремена администрација. 2) Пријавени се конвулзии при истовремена употреба на метилпреднизолон и циклоспорин.
Антиконвулзив - CARBAMAZEPINE	CYP3A4 ИНДУКТОР (и СУБСТРАТ)	CYP3A4 ИНДУКТОР (и СУБСТРАТ) Може да биде инхибиран или индуциран хепаталниот метаболизам на метилпреднизолон, што може да резултира со зголемени или намалени плазматски концентрации на метилпреднизолон. Може да биде потребно соодветно прилагодување на дозата на метилпреднизолон. Можно е несаканите ефекти асоцирани со употребата на поедините лекови како монотерапија да бидат повеќе изразени при истовремена администрација.
Имуносупресив - CYCLOPHOSPHAMIDE - TACROLIMUS	CYP3A4 СУБСТРАТИ	CYP3A4 СУБСТРАТИ Може да биде инхибиран или индуциран хепаталниот метаболизам на метилпреднизолон, што може да резултира со зголемени или намалени



		плазматски концентрации на метилпреднизолон. Може да биде потребно соодветно прилагодување на дозата на метилпреднизолон. Можно е несаканите ефекти асоцирани со употребата на поедините лекови како монотерапија да бидат повеќе изразени при истовремена администрација.
Антикоагуланси (орални)	Non-CYP3A4-посредувани ефекти	Ефектот на метилпреднизолон на оралните антикоагуланси е варијабилен. Пријавени се случаи на зголемени и намалени ефекти на антикоагулансите кога се давани истовремено со кортикостероиди. Поради тоа, треба да се мониторираат коагулационите параметри како би се одржал посакуваниот антикоагулантен ефект.
Антихолинергици - НЕВРОМУСКУЛАРНИ БЛОКАТОРИ		Кортикостероидите може да влијаат на ефектот на антихолинергиците. 1) Пријавена е акутна миопатија при истовремена употреба на високи дози на кортикостероиди и антихолинергици, како што се невромускуларни блокатори. (Видете дел 4.4, мускулоскелетен, за додатни информации). 2) Пријавен е антагонизам на невромускуларните блокаторни ефекти на панкурониум и векурониум кај пациенти кои примале кортикостероиди. Оваа интеракција може да се очекува со сите компетитивни невромускуларни блокатори.
Антихолинестерази		Стероидите може да ги намалат ефектите на антихолинестеразите кај миастенија гравис.
Антидијабетици		Бидејќи кортикостероидите може да ги зголемат концентрациите на глукозата во крвта, може да биде потребно прилагодувањена дозата на антидијабетичните лекови.
Инхибитори на ароматаза - AMINOGLUTETHIMIDE		Аминоглутетимид-индуцираната адренална супресија може да егзацерира ендокрини промени предизвикани од продолжен третман со кортикостероиди.
NSAIDs (нестероидни антиинфламаторни лекови) - високи дози на аспирин ASPIRIN (ацетилсалицилна киселина)		1) Може да сезголеми инциденцата на гастроинтестиналните крварења и улцерации кога кортикостероидите се даваат со NSAIDs. 2) Метилпреднизолон може да го зголеми клиренсот на високи дози на аспирин, што може да доведе до намалување на серумското ниво на салицилати. Прекинувањето на третманот со метилпреднизолон може да доведе до зголемување на серумското ниво на салицилатите, што може да доведе до зголемен ризик од салицилатна токсичност.
Супстанции кои го намалуваат калиумот		Кога кортикостероидите се администрираат истовремено со супстанции кои го намалуваат калиумот (пр. диуретици), пациентите треба да се обсервираат внимателно за развој на хипокалиемија. Кортикостероидите го антагонизираат диуретскиот ефект на диуретиците. Постои зголемен ризик од хипокалиемија при истовремена употреба на кортикостероиди со амфотерицин Б, ксантини или бета ₂ -агонисти.

Кортикостероидите го антагонизираат хипотензивниот ефект на антихипертензивите. Постои зголемен ризик од хипокалиемија кога кортикостероидите се даваат со кардијални гликозиди.

Ефектите на кортикостероидите може да се намалат за 3-4 дена по микропристон.



Инкомпатибилности

За да се избегнат проблеми со компатибилноста и стабилноста, препорачливо е метилпреднизолон натриум сукцинат да се администрира посебно од другите соединенија кои се администрираат преку IV начин на администрација. Лековите кои се физички инкомпатибилни во раствор со метилпреднизолон натриум сукцинат, вклучувајќи ги алопуринол натриум, доксапрам хидрохлорид, тигециклин, дилтиазем хидрохлорид, калциум глуколат, векурониум бромид, рокурониум бромид, цисатракуриум бесилат, гликопиролат и пропофол (видете дел 6.2 за додатни информации).

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Фертилитет

За кортикостероидите е покажано дека го оштетуваат фертилитетот во анималните студии (видете дел 5.3). Кај жени третманот со кортикостероиди може да доведе до менструални неправилности.

Бременост

Способноста на кортикостероидите да ја поминат плацентата варира помеѓу поедини лекови, меѓутоа, метилпреднизолон ја поминува плацентата.

Администрацијата на кортикостероиди кај гравидни животни може да предизвика абнормалности во феталниот развој, вклучувајќи расцеп на непцето, застој на интраутериниот раст и нарушување на растот и развојот на мозокот.

Не постојат докази дека кортикостероидите доведуваат до зголемена инциденца на конгенитални абнормалности, како што се расцеп на непцето/усните кај човекот, меѓутоа, долготрајната или повторена терапија со кортикостероиди во бременоста го зголемува ризикот од ретардација на интраутериниот раст.

Теоретски, може да се јави хипоадrenalизам кај неонатуси по пренатална експозиција на кортикостероиди, но најчесто се повлекува спонтано по раѓањето и ретко има клиничко значење. Новороденчињата чии што мајки примале последователни дози на кортикостероиди во текот на бременоста мора внимателно да се следат за евентуални знаци на адренална инсуфициенција.

Како и сите други лекови, кортикостероидите треба да се препишуваат само кога користа за мајката и детето е поголема од ризикот. Меѓутоа, кога кортикостероидите се неопходни, пациентките со нормална бременост може да се третираат како и оние кои не се бремени.

Некои кортикостероиди лесно ја поминуваат плацентата. Во некои ретроспективни студии е најдена зголемена инциденца на ниска родилна тежина кај новороденчињата чии што мајки примале кортикостероиди. Бидејќи не се спроведени соодветни студии кај хумана популација со метилпреднизолон натриум сукцинат, овој медицински производ треба да се користи во текот на бременоста само после внимателна процена на односот корист/ризик за мајката и фетусот.

Кај луѓе, ризикот од ниска родилна тежина е дозно зависен и може да се минимизира со администрација на пониски дози на кортикостероиди.

Регистрирана е катаракта кај новороденчиња чии што мајки примале долготрајно кортикостероиди во текот на бременоста.

Доење

Кортикостероидите се излучуваат во мајчино млеко, меѓутоа дозите до 40 mg на ден метилпреднизолон е малку веројатно дека ќе предизвикаат системски ефекти кај



новороденчето. Овој медицински производ треба да се користи во текот на бременоста само после внимателна процена на односот ризик-корист за мајката и доенчето.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Ефектите на кортикостероидите врз способноста за возење и ракување со машини не се системски испитувани. Несаканите ефекти, како што се замаеност, вертиго, визуелни нарушувања и замор се можни по третманот со кортикостероиди. Пациентите кај кои ќе се јават истите не треба да возат или ракуваат со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Следните несакани реакции се пријавени при следните начини на администрација: интратекален/епидурален: арахноидитис, функционални гастроинтестинални нарушувања/дисфункција на мочниот меур, главоболка, менингитис, парапарези/параплегија, конвулзии и сензорни нарушувања.

Во нормални околности, терапијата со лекот PREDNOL-L треба да биде краткотрајна. Меѓутоа, треба да се води сметка за можните несакани дејства кои ја следат кортикостероидната терапија, посебно при употреба на високи дози (видете дел 4.4). Овие несакани дејства вклучуваат:

MedDRA Систем орган класа	Фреквенција†	Несакани ефекти
Инфекции и инфестации	Непозната	Инфекција (вклучувајќи зголемена осетливост и тежина на инфекциите со супресија на клиничките симптоми и знаци); Опуртунистички инфекции; Рекурентност на латентна туберкулоза (видете дел 4.4); Перитонитис#.
Неоплазми бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучувајќи цисти и полипи)	Непозната	Пријавена е појава на Капоши сарком кај пациенти кои примале кортикостероидна терапија. Прекинувањето на кортикостероидите може да резултира со клиничка ремисија.
Нарушувања на крета и лимфниот систем	Непозната	Леукоцитоза
Нарушувања на имуниот систем	Непозната	Хиперсензитивност на лек (анафилактички реакции; анафилактоидна реакција).
Ендокрини нарушувања	Непозната	Кушингоид; Хипопитуитаризам (вклучувајќи супресија на хипоталамо-питуитарно-адrenalната оска); Синдромна прекин на стероиди (вклучувајќи треска, миалгија, артралгија, ринитис, конјуктивитис, болни кожни нодули, со јадеж и губиток во тежина).
Метаболни и нутритивни нарушувања	Непозната	Метаболна ацидоза, ретенција на натриум; ретенција на течност;



		нарушена толеранција на глюкоза; хипокалиемична алкалоза; дислипидемија; зголемени потреби за инсулин (или орални хипогликемични лекови кај дијабетичари); липоматоза; зголемен апетит (што може да резултира со зголемена тежина); епидурална липоматоза.
Психијатриски нарушувања	Непозната	Широк ранг на психијатриски реакции вклучувајќи афективни нарушувања (како што се иритабилност, еуфорија, депресивно и лабилно расположение, зависност од лекот и суицидни мисли), психотични реакции (вклучувајќи манија, делузии, халуцинации и шизофренија), нарушувања во однесувањето, иритабилност, анксиозност, нарушен сон, когнитивни дисфункции вклучувајќи конфузија и амнезија се пријавени со сите кортикостероиди. Реакциите може да се јават како кај возрасни така и кај деца. Кај возрасни, фреквенцијата на тешки реакции изнесувала 5%-6%. Пријавени се психолошки ефекти при прекинување на кортикостероидите; фреквенцијата не е позната.
Нарушувања на нервниот систем	Непозната	Зголемен интракранијален притисок со папилоедем (бенигна интракранијална хипертензија); конвулзии; амнезија; когнитивни нарушувања; замаеност; главоболка.
Нарушувања на окото	Ретко	Заматен вид (видете и дел 4.4).
	Непозната	Постериорна субкапсуларна катаракта; егзофталмус; глауком; папилоедем со можно оштетување на оптичкиот нерв; истенчување на корнеата или склерата; егзацербација на офталмичка виракна или фунгална болет; хориоретинопатија.
Нарушувања на увото и лабиринтот	Непозната	Вертиго.
Срцеви нарушувања	Непозната	Конгестивна срцева инсуфициенција кај осетливи пациенти; аритмија.
Васкуларни нарушувања	Непозната	Хипертензија; хипотензија; тромботични настани.
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Непозната	Икање; белодробна емболија.
Гастроинтестинални нарушувања	Непозната	Пептички улкус (со можна перфорација на пептички улкус и хеморагија на пептички улкус); гастрична хеморагија; интестинална перфорација; панкреатитис; улцеративен езофагитис; езофагитис; езофагеална кандидијаза;



		стомачна болка; абдоминална дистензија; дијареа; диспепсија; мачнина; повраќање; може да се јави лош вкус во устата особено при брза администрација.
Хепатобилијарни нарушувања	Непозната	Хепатитис†; зголемени хепатални ензими (пр. зголемена аланин аминотрансфераза (ALT, SGPT), зголемена аспартат аминотрансфераза (AST, SGOT)).
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Непозната	Ехимоза; атрофија на кожа (истенчена фракилна кожа); акни; ангиоедем; петехии; кожни стрии; телеангиектазии; хипопигментација на кожата или хиперпигментација; хирзуитизам; раш; еритем; пруритус; уртикарија; хиперхидроза.
Мускулоскелетни и сврзоткивени нарушувања	Непозната	Застој во растот; остеопороза; мускулна слабост; остеонекроза; патолошки фрактури; мускулна атрофија; миопатија; невропатска артропатија; артралгија; миалгија.
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката	Непозната	Неправилна менструација; аменореа.
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Непозната	Нарушено зараснување на рани; периферен едем; реакции на местото на инјектирање; замор; малаксаност; симптоми на повлекување на лекот-пребрзото намалување на дозата на кортикостероидите по продолжен третман може да доведе до акутна адренална инсуфициенција, хипотензија и смрт. Меѓутоа, тоа повеќе се однесува за кортикостероидите во индикација кога се дава континуирана терапија (видете дел 4.4).
Испитувања	Непозната	Зголемен интраокуларен притисок; намалена толеранција кон јагленихидрати. Намалено ниво на калиум во крвта (губиток на калиум); зголемен калциум во урината; зголемена алкална фосфатаза во крвта; зголемена уреа во крвта; супресија на реакциите на кожните тестови.
Повреди, труења и процедурални компликации	Непозната	Руптура на тетива (главно на Ахилевата тетива); спинална компресиона фрактура (вертебрални компресиони фрактури).

† Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Помалку често ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); Ретко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); Непозната (фреквенцијата не може да се утврди од достапните податоци)

† Пријавен е хепатитис при IV администрација (видете дел 4.4).

Перитонитисот може да биде примарно манифестен знак или симптом на гастроинтестинално нарушување как што е перфорација, обструкција или панкреатитис (видете дел 4.4).



Пријавување на несаканите дејства

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Не постои клинички синдром на акутно предозирање. Пријавите за акутна токсичност и/или смрт по предозирање со кортикостероиди се ретки. Во случај на предозирање не е достапен специфичен антидот; третманот е супортивен и симптоматски. Метилпреднизолон е дијазибилен. По хронично предозирање можноста од адренална супресија треба да се редуцира со постепено намалување на дозата во подолг временски период. Во таков случај, пациентот може да треба да има потреба од поддршка во текот на наредните стресни епизоди.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Гликокортикоид

АТС Код: H02AB04

Метилпреднизолон е гликокортикоид со изразено антиинфламаторно дејство, кое е барем за 5 пати појакано од она на хидрокортизонот. Подоброто раздвојување на ефектите на глико- и минералокортикоидите се огледа во намалувањето на инциденцата на ретенција на натриум и вода.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Фармакокинетиката на метилпреднизолон е линеарна, независно од начинот на администрација.

Дистрибуција

Метилпреднизолон широко се дистрибуира во ткивата, ја поминува крвно-мозочната бариера и се секретира во хуманото млеко. Неговиот привиден волумен на дистрибуција изнесува приближно 1.4 L/kg. Врзувањето за плазматските протеини на метилпреднизолон кај хуманата популација изнесува околу 77%.

Метаболизам

Метилпреднизолон екстензивно се врзува за плазматските протеини и тоа главно за глобулините, а помалку за албумините. Само неврзаните кортикостероиди се фармаколошки активни или се метаболизират. Се метаболизира главно во црниот дроб, а во помал обем и во бубрезите. Кај луѓе, метилпреднизолон се метаболизира во црниот дроб до неактивни метаболити; главните метаболити се 20 α -hydroxymethylprednisolone и 20 β -hydroxymethylprednisolone.

Метаболизмот во црниот дроб главно се остварува преку CYP3A4. (За листата на интеракции на основа на CYP3A4-посредуван метаболизам, видете дел 4.5).

Метилпреднизолон, како и повеќето CYP3A4 субстрати, исто така може да биде супстрат за АТР-врзната касета (ABC) транспорт-протеин р-гликопротеин, влијаејќи на ткивната дистрибуција и интеракциите со другите лекови.



Елиминација

Метаболитите се излачуваат со урината. Просечното полувреме на елиминација на вкупниот метилпреднизолон е во ранг од 1.8 до 5.2 часа. Вкупниот клиренс изнесува приближно 5 до 6 mL/min/kg. Просечниот полуживот на елиминација изнесува 2.4 до 3.5 часа кај здрави возрасни лица и не зависи од начинот на употреба на лекот.

Тоталниот клиренс по интравенска или интрамускулна инјекција на метилпреднизолон кај здрави возрасни доброволци изнесува приближно 15-16 L/час. Максималното плазматско ниво на метилпреднизолон од 33.67 mcg/100 ml се постигнало за 2 часа по еднократна 40 mg I.M. инјекција кај 22 возрасни машки доброволци.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Врз основа на конвенционалните студии на безбедносна фармакологија истудите на токсичност по повторувана апликација, не се идентификувани неочекувани опасности. Регистрираната токсичност во студиите со повторувана апликација била онаа која што е очекувана при продолжена експозиција на егзогени адреностероидни стероиди.

Мутаген потенцијал

Метилпреднизолон не е евалуиран формално за генотоксичност. Студиите кои користеле структурно слични аналози не покажале знаци за потенцијал за генетски и хромозомски мутации во лимитиран број на студии на бактерии и клетки од цицачи.

Канцероген потенцијал

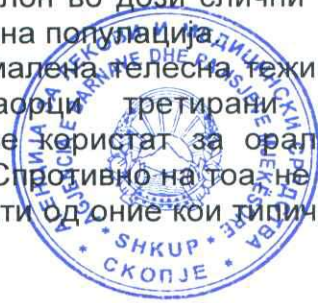
Метилпреднизолон формално не е испитуван кај глодари во канцерогени студии. Добиени се варијабилни резултати со другите гликокортикоиди испитувани за канцерогеност кај глвци и стаорци. Меѓутоа, публикуваните податоци индицираат дека повеќе слични гликокортикоиди вклучувајќи ги будесонид, преднизолон и триамцинолон ацетат може да ја зголемат инциденцата на хепатоцелуларни аденоми и карциноми по орална администрација во вода за пиење кај машки стаорци. Овие туморогени ефекти се јавувале со дози кои биле најмалку како типичните клинички дози изрзени на mg/m^2 . Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

Репродуктивна токсичност

Метилпреднизолон не е испитуван во анимални студии на фертилитет. Покажано е дека кортикостероидите го намалуваат фертилитетот кога се аплицираат кај стаорци. Регистрирани се реверзибилни несаканите ефекти на фертилитетот кај машки стаорци кај кои бил администриран кортикостероид. Регистрирани се намалена телесна тежина и микроскопски промени во простатата и семиналните везикули. Бројот на импланти и живи фетуси бил намален и овие ефекти не биле присутни по парењето на крајот од периодот на опоравување.

Зголемена фреквенција на расцеп на непцето е регистрирано кај новородените глвци третирани во текот на бременоста со метилпреднизолон во дози слични со оние кои типично се употребуваат за орална терапија кај хумана популација.

Зголемена фреквенција на кардиоваскуларни дефекти и намалена телесна тежина се регистрирани кај новородените од гравидни стаорци третирани со метилпреднизолон во дози кои се слични на оние што се користат за орална терапија кај хумана популација, но биле токсични за мајките. Спротивно на тоа, не се регистрирани тератогени ефекти кај стаорци со дози <1-18 пати од оние кои типично



се користат за орална терапија кај хумана популација во друга студија. Висока фреквенција на фетална смрт и разни аномалии на централниот нервен систем и скелетот се пријавени кај новородените на гравидни зајаци третирани со метилпреднизолон во дози помали од оние кои се користат кај хуманата популација. Значењето на овие наоди во однос на ризикот од малформаци кај новороденчиња чии мајки биле третирани со метилпреднизолон во бременоста не е познат. Безбедносните маргини за пријавените тератогени ефекти не се познати.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Дибазен натриум фосфат, анхидриран; лактоза монохидрат (добиеана од кравјо млеко); натриум хлорид.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

PREDNOL-L треба да се дилуира само со изотонични раствори (физиолошки раствор или раствор на глюкоза).

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

5 години од датумот на производство.
Растворот треба да се употреби веднаш реконституцијата.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НАДВОР ОД ПОГЛЕД И ДОФАТ ЗА ДЕЦА!

6.5 ПАКУВАЊЕ

PREDNOL-L 20 mg

Тип I безбојна стаклена ампула која содржи лиофилизиран прашок и Тип I безбојна стаклена ампула која содржи 2 ml вода за инјектирање, спакувани заедно во картонска кутија.

PREDNOL-L 40 mg

Тип I безбојна стаклена ампула која содржи лиофилизиран прашок и Тип I безбојна стаклена ампула која содржи 2 ml вода за инјектирање, спакувани заедно во картонска кутија.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Неупотребениот лек се уништува према важечките локални прописи.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО

Рифам доо, ул. „Мара Угриноска“, бр.144м Гостивар, Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



Prednol-L 20mg: 11-338/5 од 09.07.2015
Prednol-L 40mg: 11-339/2 од 09.07.2015

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

2005 /13.05.2010 / 09.07.2015

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2020

