

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

PREDNOL
4 mg и 16 mg таблети
methylprednisolone

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

PREDNOL 4 mg таблета.
PREDNOL 16 mg таблета.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

PREDNOL 4 mg: една таблета содржи 4 mg метилпреднизолон.
PREDNOL 16 mg: една таблета содржи 16 mg метилпреднизолон.

Експципиенс со познат ефект: лактоза монохидрат (добиена од кравјо млеко),
натриум скроб гликолат.

За комплетната листа на експципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.
Бела, округла, со рамна површина таблета, со разделна линија од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

PREDNOL е индициран за состојби за кои е потребна гликокортикоидна активност
како што се:

1. Ендокрини заболувања

Примарна и секундарна адренална инсуфициенција.
Конгенитална адренална хиперплазија.

2. Ревматски заболувања

Ревматоиден артритис.
Јувенилен хроничен артритис.
Анкилозирачки спондилитис.

3. Колагени заболувања/артеритис

Системски лупус еритематосус.
Системски дерматомиозитис (полимиозитис).
Ревматска треска со тежок кардитис.
Артеритис на големите клетки/ревматска полимиалгија.

4. Дерматолошки заболувања



Pemphigus vulgaris

5. Алергиски состојби

Тежок сезонски или целогодишен алергиски ринитис.
Хиперсензитивни реакции на лек.
Серумска болест.
Алергиски контактен дерматитис.
Бронхијална астма.

6. Офталмички заболувања

Антериорен увеитис (иритис, иридоциклитис).
Постериорен увеитис.
Оптички невритис.

7. Респираторни заболувања

Белодробен саркоид.
Фулминантна или дисеминирана туберкулоза (со соодветна анти-туберкулозна хемотерапија).
Аспирација на желудечна содржина.

8. Хематолошки нарушувања

Идиопатска тромбоцитопенична пурпура.
Хемолитичка анемија (автоимуна).

9. Неопластични заболувања

Леукемија (акутна и лимфатична).
Малигнен лимфом.

10. Гастроинтестинални заболувања

Улцеративен колитис.
Кронова болест.

11. Останато

Туберкулозен менингитис (со соодветна антитуберкулозна терапија).
Трансплантација.



4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Препораките за дозирање дадени во табелата подолу се почетни дневни дози кои се сугерираат и се наменети како водич. Препорачаната просечна вкупна дневна доза може да се даде или како еднократна доза или во поделени дози (со исклучок кај терапијата со примена на лекот на секој втор ден кога минималната ефективна доза се дуплира и се дава секој втор ден во 8.00 предпладне). Несаканите ефекти може да се минимизираат со користење на најниската ефективна доза во што пократок период (видете дел 4.4).

Нивото на почетната супресивна доза може да варира во зависност од состојбата која се лекува. Со таа доза се продолжува се додека не се добие задоволителен клинички одговор, кој обично изнесува три до седум дена во случај на ревматски заболувања (со исклучок на акутен ревматски кардитис), алергиски состојби на кожата или респираторниот тракт и офталмички заболувања. Ако не се добие

задоволителен одговор во тек на седум дена, состојбата треба повторно да се процени како би се потврдила почетната дијагноза. Откако ќе се постигне задоволителен клинички одговор, дневната доза треба постепено да се намалува или до прекинување на терапијата во случај на акутни состојби (пр. сезонска астма, ексфолијативен дерматитис, акутно окуларно воспаление) или до минимална ефективна доза на одржување во случај на хронични состојби (пр. ревматоиден артритис, системски лупус еритематосус, бронхијална астма, атопичен дерматитис). Кај хроничните состојби, особено кај ревматоиден артритис, важно е намалувањето на дозата од почетната доза до доза на одржување да биде во согласност со клиничката состојба. Се препорачува намалувањето на дозата да не биде поголемо од 2 mg на интервали од 7-10 дена. Кај ревматоиден артритис, одржувањето на стероидната терапија треба да биде на најниското можно ниво. При алтернативна терапија од примена на лекот секој втори ден, минималните дневни кортикоидни потреби се дуплираат и се администрираат како еднократна доза секој втори ден во 8.00 часот претпладне.

Големината на дозите зависи од состојбата која се лекува и одговорот на пациентот.

Постари пациенти: Третманот кај постарите пациенти, особено ако е долготраен, треба да се планира имајќи ги во предвид посериозните последици од вообичаените несакани ефекти на кортикостероидите во постарата возраст, особено остеопороза, дијабетес, хипертензија, осетливост кон инфекции и истенчување на кожата (видете дел 4.4).

Педијатриска популација: Генерално, дозирањето кај децата треба да се базира на клиничкиот одговор и претставува дискреционо право на докторот. Третманот треба да биде ограничен на минимална доза за што пократок временски период. Ако е можно, третманот треба да се администрира како еднократна доза секој втори ден (видете дел 4.4).

Препораки за дозирање:

Индикации

Ревматоиден артритис

Тежок

умерено тежок

умерен

деца

Системски дерматомиозитис

Системски лупус еритематосус

Акутна ревматска треска

Алергиски болести

Бронхијална астма

Офталмички болести

Хематолошки болести и леукемии

Малигнен лимфом

Улцеративен колитис

Препорачана почетна дневна доза

12 - 16 mg

8 - 12 mg

4 - 8 mg

4 - 8 mg

48 mg

20 - 100 mg

48 mg додека ESR се нормализира за една недела.

12 - 40 mg

до 64 mg еднократна доза/секој втори ден до 100 mg максимум.

12 - 40 mg

16 - 100 mg

16 - 100 mg

16 - 60 mg



Кронова болест	до 48 mg на ден кај акутни епизоди
Трансплантација на орган	до 3.6 mg/kg/ден
Белодробен саркоид	32 - 48 mg секој втори ден.
Артеритис на големите клетки/ревматска полимиалгија	64 mg
Pemphigus vulgaris	80 - 360 mg

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

PREDNOL таблетите се контраиндицирани:

- кај пациенти кои имаат системски фунгални инфекции;
- кај пациенти кои имаат системски инфекции, освен ако не се користи специфична анти-инфективна терапија;
- кај пациенти со позната хиперсензитивност кон метилпреднизолон или кон било кој ексципиент наведени во делот 6.1;
- интратекален начин на администрација.

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

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Имуносупресивни ефекти/Зголемена осетливост кон инфекции

Кортикостероидите може да ја зголемат осетливост 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 осетливост кон фунгални, вирусни 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 фатални исходи кај неимунизирани деца или возрасни кои се на кортикостероиди.

Варичелата претставува сериозен проблем, бидејќи ова обично минорно заболување може да биде фатално кај имуносупримираните пациенти. Пациентите (или родителите на децата) без сигурна историја на варичела треба да се советуваат да избегнуваат близок личен контакт со варичела или херес 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 кортикостероиди 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 дијагнозата на варичела, заболувањето налага специјалистичка нега и ургентен третман. Кортикостероидите не треба да се прекинуваат и дозата може да треба да се зголеми.

Експозиција на сипаници треба да се избегнува. Ако дојде до експозиција веднаш треба да се побара медицински совет. Може да биде потребна профилактика 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 инфекација 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.

Администрацијата на живи или атенуирани вакцини е контраиндицирана кај пациенти кои примаат имunosупресивни дози на кортикостероиди. Одговорот на антителата на другите 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 кортикостероидите се користат за третман на заболувањето заедно со соодветна антитуберкулозна терапија. Доколку кортикостероидите 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.

Улогата на кортикостероидите во септичниот шок е контроверзна, при што раните студии укажуваат како на корисни, така и на штетни ефекти. Во поново време, суплементацијата на кортикостероиди 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.

Ефекти на имуниот систем

Поради тоа што се регистрирани ретки случаи на кожни реакции и анафилатички/анафилактоидни реакции кај пациенти кои примале кортикостероидна терапија, треба да се превземат соодветни мерки на претпазливост пред администрацијата, особено кај пациентите со историја на алергија на било кој лек.

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.

Во текот на продолжена терапија се развива адренална кортикална атрофија, која може да перзистира со месеци по завршувањето на третманот. Кај пациентите кои примале дози поголеми од физиолошките дози на системски кортикостероиди (приближно 6 mg метилпреднизолон) во период подолг од 3 недели, терапијата не смее нагло да се прекине. 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 адренортикална инсуфициенција, неврзана за терапија со други егзогени кортикостероиди. Додатно, може да се јави акутна адренална инсуфициенција која води до фатален исход ако гликокортикоидите нагло се прекинат.
- Пациенти кои примаат доза на системски кортикостероиди поголеми од 32 mg метилпреднизолон дневно.
- Пациенти кои повторувано примаат дози навечер.

Исто така, може да се јави стероиден “синдром на повлекување” кој не е поврзан со адренортикална инсуфициенција по нагло прекинување на употребата на гликокортикоиди. 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 гликокортикоидната концентрација, а во помала мера поради ниското ниво на гликокортикоиди.

Поради тоа што гликокортикоидите може да предизвикаат или да го влошат постоечкиот Кушингов синдром, гликокортикоидите треба да се избегнуваат кај пациенти со Кушингов синдром.

Посебна претпазливост е потребна кога треба да се применуваат системски кортикостероиди кај пациенти со хипотиреоидизам, поради што кај овие пациенти е неопходен почест мониторинг.

Метаболни и нутритивни нарушувања

Кортикостероидите, вклучувајќи го и метилпреднизолон, може да го зголемат нивото на глукоза во крвта, да го влошат претходно постоечкиот дијабетес и да ги predisponираат пациентите кои се на долготрајна терапија со кортикостероиди на дијабетес мелитус.

Посебна претпазливост е потребна кога се планира употреба на кортикостероиди кај пациенти со дијабетес мелитус (или оние кои имаат фамилијана историја на дијабетес) и кај овие пациенти е неопходен почест мониторинг.



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 јвуваат 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 стеридни психози.

Ефекти на нервниот систем

Посебна претпазливост е потребна кога се планира употреба на системски кортикостероиди кај пациенти со конвулзии и миастенија гравис (видете го и тврдењето кое се однесува на миопатија во делот Мускулоскелетни ефекти) и е потребен почест мониторинг кај овие пациенти.

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 проценка 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.

Посебна претпазливост и почест мониторинг 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 (посебно 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 секундарни фунгални и вирусни инфекции на окото кај пациенти, кои примаат гликокортикоиди.

Срцеви ефекти

Несаканите ефекти на гликокортикоидите на кардиоваскуларниот систем, како што се дислипидемија и хипертензија, може да ги предиспонираат третираните 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 и алтернативната (примена секој втор ден) терапија може да ја намалат инциденцата на компликации при терапија со кортикостеориди.

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

Посебна претпазливост и зачестен мониторинг се потребни кога се планира употреба на системски кортикостероиди кај пациентите со свеж миокарден инфаркт (пријавена е миокардна руптура).

Претпазливост е потребна кај пациенти кои истовремено примаат кардиоактивни лекови како што е дигоксин, поради можниот електролитен дисбаланс/губиток на калиум предизвикан од стероидната терапија (видете дел 4.8).

Васкуларни ефекти

Посебна претпазливост и почест мониторинг е потребен кога се планира употреба на системски кортикостеориди кај пациенти со следните состојби:

Хипертензија

Предиспозиција кон тромбофлебитис

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.

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

Пептичка улцерација;

Свжи интестинални анастомози;

Абсцес или други пиогени инфекции;

Улцеративен колитис;

Дивертикулитис;

Терапијата со гликокортикоиди може да ги маскира притонитисот или другите знаци и симптоми асоцирани со гастроинтестинални нарушувања како што се перфорација, обструкција или панкреатитис. Кај комбинација со НСАИЛ, ризикот од развој на гастроинтестинални улцери е зголемен.

Хепатобилијарни ефекти

Посебна претпазливост и зачестен мониторинг се потребни при планирање на употреба на системски кортикостероиди кај пациенти со хепатална инсуфициенција или цироза.



Пријавени се ретки хепатобилијарни нарушувања, при што во најголем број од случаите тие биле реверзибилни по прекинување на терапијата. Поради тоа, потребен е соодветен мониторинг.

Мускулоскелетни ефекти

Акутна миопатија е пријавена при употреба на високи дози на кортикостероиди, најчесто кај пациенти со нарушувања во невромускуларната трансмисија (пр. миастенија гравис) или кај пациенти кои примале истовремена терапија со антихолинергици, како што се невромускуларни блокатори (пр. панкурониум). Оваа акутна миопатија е генерализирана, може да вклучува окуларни и респираторни мускули и може да резултира со квадрипареза. Може да дојде и до зголемување на вредностите на креатинин киназа. За клиничко подобрување или опоравување по прекинувањето на кортикостероидите може да бидат потребни недели до години. Посебна претпазливост е потребна кога се планира употреба на системски кортикостероиди кај пациенти со остеопороза (постменопаузалните жени се со посебен ризик) поради што е потребен почест мониторинг на пациентот.

Ренални и уринарни нарушувања

Потребна е претпазливост кај пациенти со системска склероза поради тоа што е регистрирана зголемена инциденца на склеродермална ретинална 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 кога се планира употреба на системски кортикостероиди кај пациенти со ренална инсуфициенција, како и почест мониторинг на пациентот.

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

Несаканите ефекти може да се минимизираат со користење на најниската ефективна доза во што пократок временски период и дневните потреби да се администрираат како еднократна утринска доза, кога е тоа можно како утринска доза секој втори ден. Потребни се чести контроли на пациентот и соодветно титрирање на дозата во однос на активноста на болеста (видете дел 4.2).

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.

Истовремено третман со СУРЗА 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).

Аспирин и нестероидните анти-инфламаторни 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

Кортикостероидите предизвикуваат застој во растот кај доенчињата, децата и адолесцентите. Растот и развојот на новороденчињата и децата кои се на продолжена терапија со кортикостероиди треба внимателно да се следи. Третманот треба да се ограничи на минимална доза во што пократок временски период. Со цел да се минимизира супресијата на хипоталамо-хипофизо-адреналната оска и застојот во растот, третманот треба да се администрира секогаш кога е тоа можно како еднократна доза секој втор ден (видете дел 4.2). 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.

Употреба кај постари лица

Честите несакани дејства на системските кортикостероиди може да бидат асоцирани со посериозни последици кај постарите лица, особено остеопорозата, хипертензијата, хипокалиемијата, дијабетесот, осетливоста кон инфекции и истенчувањето на кожата. Потребен е внимателен мониторинг за да се избегнат витално-загрозувачките реакции.

Предупредувања поврзани со помошните компоненти

PREDNOL содржи околу 54.65 mg лактоза монохидрат. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, Lapp lactase дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција не треба да го земаат овој лек.

Медицинскиот производ содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една доза; може да се смета дека не содржи натриум.

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.

Лек Класа или Тип - ЛЕК или СУПСТАНЦИЈА	Интеракција	Ефект
--	-------------	-------



Антибиотик, Антитуберкулотик - RIFAMPIN - RIFABUTIN Антikonвулзиви - PHENOBARBITAL - PHENYTOIN - PRIMIDONE	CYP3A4 ИНДУКТОР	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.
Антikonвулзив - CARBAMAZEPINE	CYP3A4 ИНДУКТОР (и СУБСТРАТ)	CYP3A4 ИНДУКТОРИ- видете го текстот погоре CYP3A4 СУБСТРАТИ Во присуство на друг CYP3A4 субстрат, може да биде нарушен хепаталниот клиренс на метилпреднизолон, поради што е потребно соодветно прилагодување на дозата. Можно е несаканите ефекти асоцирани со употребата на поедините лекови како монотерапија да бидат повеќе изразени при истовремена администрација.
Макролидни антибиотици - TROLEANDOMYCIN - ЦУС ОД ГРЕЈПФРУТ Калциумов антагонист -MIBEFRADIL Антагонист на хистаминските H2 рецептори -CIMETIDINE Антибиотик - ISONIAZID	CYP3A4 ИНХИБИТОР	CYP3A4 ИНХИБИТОР. Може да дојде до зголемување на плазматските концентрации на лековите кои се субстрати на CYP3A4. Во присуство на CYP3A4 инхибитор, дозата на метилпреднизолон треба 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.
Антиеметик - APREPITANT - FOSAPREPITANT Антифунгални лекови - ITRACONAZOLE - KETOCONAZOLE Блокатор на калциумовите канали - DILTIAZEM Контрацептиви (орални) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHISTERONE Имуносупресив - CICLOSPORIN (1) Макролиден антибиотик - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN Антивирусни лекови - HIV-ПРОТЕАЗА ИНХИБИТОРИ (2) (3) Фармакокинетски стимулатор - COBICISTAT	CYP3A4 ИНХИБИТОР (и СУБСТРАТ)	CYP3A4 ИНХИБИТОРИ-видете го текстот погоре CYP3A4 СУБСТРАТИ-Во присуство на друг CYP3A4 субстрат, хепаталниот клиренс на метилпреднизолон може да биде нарушен, поради што 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) 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) Протеаза инхибитори, како што се индинавир и ритонавир може да ги зголемат плазматските концентрации на кортикостероидите. 3) Кортикостероидите може да го индуцираат метаболизмот на ХИВ протеазата инхибиторите, што резултира со намалени плазматски концентрации.



Имуносупресив - CYCLOPHOSPHAMIDE - TACROLIMUS	CYP3A4 СУБСТРАТИ	CYP3A4 СУБСТРАТИ Во присуство на друг CYP3A4 субстрат, може да биде нарушен хепаталниот метаболизам на метилпреднизолон, поради што 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.
NSAIDs (нестероидни антиинфламаторни лекови) (4) - високи дози на аспирин ASPIRIN (5) (ацетилсалицилна киселина)	Non-CYP3A4- посредувани ефекти	4) Може да сезголеми инциденцата на гастроинтестиналните крварења и улцерации кога кортикостероидите се даваат со NSAIDs. 5) 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 згледување на серумското ниво на салицилатите, што може да доведе до зголемен ризик од салицилатна токсичност.
Антихолинергици (6) - НЕВРОМУСКУЛАРНИ БЛОКАТОРИ (7)	Non-CYP3A4- посредувани ефекти	6) 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). 7) 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.
Антикоагуланси (орални)		Ефектот на кумаринските антикоагуланси може да биде зголемен при истовремена терапија со кортикостероиди поради што е потребен внимателен мониторинг на INR или протромбинското време за да се избегне спонтано крварење.
Лекови кои го намалуваат нивото на калиум		Кога кортикостероидите се администрираат истовремено со лекови кои го намалуваат нивото на калиум (пр. диуретици), пациентите треба внимателно да се мониторираат за развој на хипокалиемија. Исто така постои зголемен ризик од хипокалиемија при истовремена употреба на кортикостероиди со амфотерицин Б, вантени или бета 2 агонисти.



Инхибитори на ароматаза
- AMINOGLUTETHIMIDE

Аминоглутетимид-индуцираната адренална супресија може да егзацерира ендокрини промени предизвикани од продолжен третман со кортикостероиди.

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Фертилитет

За кортикостероидите е покажано дека го оштетуваат фертилитетот во анималните студии (видете дел 5.3).

Бременост

Способноста на кортикостероидите да ја поминат плацентата варира помеѓу поедини лекови, меѓутоа, метилпреднизолон ја поминува плацентата. Кај луѓе, ризикот од ниска родилна тежина е дозно зависен и може да се минимизира со администрација на пониски дози на кортикостероиди.

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

Бидејќи не се спроведени соодветни студии кај хумана популација со метилпреднизолон, овој медицински производ треба да се користи во текот на бременоста само после внимателна процена на односот корист/ризик за мајката, ембрионот, фетусот или детето.

Меѓутоа, кога кортикостероидите се неопходни, пациентките со нормална бременост може да се третираат како и оние кои не се бремени.

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

Доење

Кортикостероидите се излучуваат во мајчиното 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

MedDRA Систем орган класа	Фреквенција†	Несакани ефекти
Инфекции и инфестации	Често	Инфекција (вклучувајќи зголемена осетливост и тежина на инфекциите со супресија на клиничките симптоми и знаци).
	Непозната	Опуртунистички инфекции; Рекурентност (видете дел 4.4); Перитонитис†.
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Непозната	Леукоцитоза
Нарушувања на имуниот систем	Непозната	Хиперсензитивност на лек Анафилактички реакции Анафилактоидна реакција
Ендокрини нарушувања	Често	Кушингоид
	Непозната	Хипопитуитаризам
Неоплазми бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучувајќи цисти и полипи)	Непозната	Капоши сарком
Метаболни и нутритивни нарушувања	Често	Ретенција на натриум, ретенција на течности
	Непозната	Метаболна ацидоза; хипокалиемична алкалоза; дислипидемија; нарушена толеранција кон глукоза; зголемени потреби за инсулин (или орални хипогликемични лекови кај дијабетичари); липоматоза; зголемен апетит (што може да резултира со зголемена тежина); епидурална липоматоза.
Психијатриски нарушувања	Често	Афективни нарушувања (вклучувајќи депресивно и еуфорично расположение)
	Непозната	Психотични нарушувања (вклучувајќи манија, делузии, халуцинации и шизофренија); психотично однесување; афективни нарушувања (вклучувајќи афективна лабилност, психолошка зависност, суицидни идеи); ментални нарушувања, промени во личноста; конфузна состојба; анксиозност; промени во расположението; абнормално однесување; инсомнија; иритабилност.



Нарушувања на нервниот систем	Непозната	Зголемен интракраниален притисок (со папилоедем (бенигна интракранијална хипертензија); конвулзии; амнезија; когнитивни нарушувања; замаеност; главоболка.
Нарушувања на окото	Често	Катаракта
	Ретко	Заматен вид (видете и дел 4.4).
	Непозната	Глауком; егзофталмус; истенчување на корнеата; истенчување на склерата; хориоретинопатија.
Нарушувања на увото и лабиринтот	Непозната	Вертиго.
Срцеви нарушувања	Непозната	Конгестивна срцева инсуфициенција (кај осетливи пациенти); миокардна руптура по миокарден инфаркт.
Васкуларни нарушувања	Често	Хипертензија
	Непозната	Хипотензија; артериска емболија; тромботични настани.
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Непозната	Белодробна емболија, икање;
Гастроинтестинални нарушувања	Често	Пептички улкус (со можна перфорација на пептички улкус и хеморагија на пептички улкус)
	Непозната	Интестинална перфорација; гастрична хеморагија; панкреатитис; улцеративен езофагитис; езофагитис; абдоминална дистензија; абдоминална болка; дијареа; диспепсија; мачнина
Хепатобилијарни нарушувања	Непозната	Зголемени хепатални ензими (пр. зголемена аланин аминотрансфераза, зголемена аспартат аминотрансфераза).
Нарушувањ на кожата и поткожното ткиво	Често	Атрофија на кожата, акни
	Непозната	Ангиедем; хирзуитизам; петехии; ехимози; еритем; хиперхидроза; стрии на кожата; исип на кожата; пруритус; уртикарија; телеангиектазии.
Мускулоскелетни и сврзно-ткивни нарушувања	Често	Мускулна слабост; застој во растот
	Непозната	Миалгија; миопатија; мускулна атрофија; остеопороза; остеонекроза; патолошки фрактури; невропатска артропатија; артралгија.
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката	Непозната	Неправилна менструација.
Општи нарушувања и	Често	Нарушено зараснување на рани



состојби на местото на администрација	Непозната	Периферен едем; 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 (видете дел 4.4).
Испитувања	Често	Намалено ниво на калиум во крвта
	Непозната	Зголемен интраокуларен притисок; намалена толеранција кон јагленихидрати; 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 Ахиловата тетива); спинална компресиона фрактура.

*Не е MedDRA PT

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

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).

Инциденцата на очекуваните несакани дејства асоцирани со употребата на кортикостероидите, вклучувајќи супресија на хипоталамично-хипофизно-адреналната оска корелира со релативната јачина на лекот, дозата, времето на администрацијата и времетраењето на третманот (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

Администрацијата на метилпреднизолон не треба нагло да се прекинува, туку тоа треба да се прави постепено во одреден временски период. Треба да се превземат соодветни мерки како би се ублажиле симптомите од било кој несакан ефект кој може да биде манифестен. Може да биде потребна поддршка на пациентот со кортикостероиди во текот на било кој понатамошен период во случај на траума во тек на две години од предозирањето.

Не постои клинички синдром на акутно предозирање со метилпреднизолон. 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 не се одстранува со хемодијализа.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ



5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Гликокортикоид АТС Код: H02AB04

Метилпреднизолон е синтетски гликокортикоид, метил дериват на преднизолонот. Метилпреднизолонот е потентен анти-инфламаторен лек со капацитет за јака инхибиција на имуниот систем.

Гликокортикоидите делуваат примарно со врзување и активација на интрацелуларните гликокортикоидни рецептори. Активираниите гликокортикоидни рецептори се врзуваат за промоторните региони на DNK (кои може да ја активираат или супримираат транскрипцијата) и ги активираат транскрипционите фактори што резултира со инактивација на гените преку де-ацетилиација на хистоните.

По администрација на кортикостероидите има одложен период од неколку часа до манифестација на клиничките ефекти како резултат на промените во генската експресија.

Другите ефекти кои не се поврзани со генската експресија може побрзо да се манифестираат.

Кортикостероидите влијаат на бубрезите и балансот на течности и електролити, метаболизмот на липидите, протеините и јаглените хидрати, скелетните мускули, кардиоваскуларниот систем, имуниот систем, нервниот систем и ендокриниот систем. Кортикостероидите исто така имаат критична улога во одржувањето на функцијата во текот на стрес.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

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

Апсорбција:

Метилпреднизолонот брзо се апсорбира и максималните плазматски концентрации на метилпреднизолон се постигнуваат по приближно 1.5 до 2.3 часа по перорална администрација кај нормални здрави возрасни лица. Апсолутната биорасположивост на метилпреднизолон кај нормални здрави лица генерално е висока (82% до 89%) по перорална 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 главно се метаболизира во црниот дроб, а во помал обем и во бубрезите и се екскретира преку урината.

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 ензимот. (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, влиаејќи

на ткивната дистрибуција и интеракциите со другите лекови.

Елиминација

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.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Врз основа на конвенционалните студии на безбедносна фармакологија и студиите 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 адреностероиди.

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 глущици 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. 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 глущици 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 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 малформации кај новороденчиња чии што 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 ЕКСЦИПИЕНТИ

Скроб
Прежелатинизиран скроб
Талк
Магнезиум стеарат
Натриум скроб гликолат
Лактоза монохидрат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не се познати.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

36 месеци од датумот на производство.
Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на собна температура под 25°C.
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НАДВОР ОД ПОГЛЕД И ДОФАТ ЗА ДЕЦА!

6.5 ПАКУВАЊЕ

Блистер пакување од 20 таблети придружени со соодветно упатство во картонската 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, ул.„Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

PREDNOL 4 mg:
PREDNOL 16 mg:

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

13.10.2014

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2020



