

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Депо-Медрол 40 mg/ml инжекционна суспензия  
Depo-Medrol 40 mg/ml suspension for injection

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционна суспензия съдържа 40 mg метилпреднизолонов ацетат (methylprednisolone acetate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### А. Интрамускулно Приложение

Депо-Медрол не е подходящ за лечение на остри животозастрашаващи състояния. Ако е необходим бърз хормонален ефект с максимална интензивност, е показано интравенозно приложение на високоразтворим метилпреднизолон натриев сукцинат.

Когато пероралната терапия не е възможна и количеството на активното вещество и лекарствената форма на продукта са подходящи за лечение на състоянието, интрамускулното приложение на Депо-Медрол е показан, както следва:

#### 1. Ендокринни заболявания

- Първична или вторична адренокортикална недостатъчност (хидрокортизон или кортизон са лекарствата на първи избор; синтетични аналози могат да бъдат използвани в комбинация с минералкортикоиди, където е приложимо; в ранна детска възраст добавянето на минералкортикоиди е от особено значение)
- Остра адренокортикална недостатъчност (хидрокортизон или кортизон са лекарствата на първи избор; може да е необходимо добавяне на минералкортикоиди, особено когато се използват синтетични аналози)
- Вродена надбъбречна хиперплазия
- Хиперкалциемия във връзка с карцином
- Негноен тиреоидит

#### 2. Ревматични заболявания

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

- Посттравматичен остеоартрит
- Еликондилит
- Синовит при остеоартрит
- Остър неспецифичен тендосиновит
- Ревматоиден артрит, включително ювенилен ревматоиден артрит (отделни случаи може да изискват нискодозова поддържаща терапия)

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20070391
Разрешение №	B6/MA/MP-52752
Одобрение №	27. 11. 2020



- Псориастичен артрит
- Остър подагрозен артрит
- Анкилозираш спондилит
- Остър и подостър бурсит

### 3. Колагенози

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

- Системен лупус еритематодес
- Системен дерматомиозит (полимиозит)
- Остър ревматичен кардит

### 4. Кожни заболявания

- Пемфигус
- Булозен херпетиформен дерматит
- Тежка форма на еритема мултиформе (синдром на Stevens-Johnson)
- Тежка форма на себореен дерматит
- Ексфолиативен дерматит
- Микозис фунгоидес
- Тежък псориазис

### 5. Алергични състояния

Контрол на тежки или инвалидизиращи алергични състояния, неподатливи на адекватни опити за конвенционално лечение при:

- Бронхиална астма
- Реакции на свръхчувствителност към лекарства
- Контактен дерматит
- Уртикариални трансфузионни реакции
- Атопичен дерматит
- Остър неинфекциозен ларингеален едем (адреналин е лекарството на първи избор)
- Серумна болест
- Сезонен или целогодишен алергичен ринит

### 6. Очни заболявания

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

- Херпес зостер офталмикус
- Реакции на свръхчувствителност към лекарства
- Ирит, иридоциклит
- Възпаление на предния очен сегмент
- Хориоретинит
- Алергичен конюнктивит
- Дифузен заден увеит
- Алергични язви по корнеалния ръб
- Неврит на очния нерв
- Кератит

### 7. Гастроинтестинални заболявания

За преодоляване на критичен период на заболяването при:

- Улцерозен колит (системна терапия)
- Регионален ентерит (системна терапия)



## 8. Респираторни заболявания

- Фулминантна или дисеминирана белодробна туберкулоза при съвместно приложение със съответна антитуберкулозна химиотерапия
- Симптоматична саркоидоза
- Берилиоза
- Синдром на Loeffler, неподатлив на лечение с други средства
- Аспирационен пневмонит

## 9. Хематологични заболявания

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

## 10. Онкологични заболявания

За палиативно лечение на:

- Левкемии и лимфоми
- Остра левкемия при деца

## 11. Оточни състояния

- За индукция на диуреза или ремисия на протеинурията при нефрозен синдром, без уремия, от идиопатичен тип или дължащ се на лупус еритематодес

## 12. Нервна система

- Остра екзацербация на множествена склероза

## 13. Други

- Туберкулозен менингит със субарахноидален блокаж или заплашващ блокаж при съвместно приложение със съответна антитуберкулозна химиотерапия
- Трихинелоза със засягане на нервната система или миокарда

## **Б. За вътреставно, околоставно, интрабурсално или мекотъканно приложение (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)**

Депо-Медрол е показан като допълнителна терапия за краткосрочно приложение (за преодоляване на остър епизод или екзацербация) при:

- Синовит при остеоартрит
- Епикондилит
- Ревматоиден артрит
- Остър неспецифичен тендосиновит
- Остър и подостър бурсит
- Посттравматичен остеоартрит
- Остър подагрозен артрит

## **В. За интралезийно приложение**

Депо-Медрол е показан за интралезийно приложение при следните състояния:

- Келоиди, локализиращи хипертрофични, инфилтративни, възпалителни лезии при:
- лихен планус, псориазични плаки



- лупус еритематодес дискоидес
- некробиозис липоидика диабетикорум
- гранулома ануларе
- хроничен лихен симплекс (невродермит)
- алопеция ареата

Депо-Медрол може да бъде полезен при кистични тумори на апоневрозите или сухожилията (ганглиони).

#### Г. За интравенно приложение

- Улцерозен колит

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Поради възможните физични несъвместимости, Депо-Медрол не трябва да бъде разреждан или смесван с други разтвори. Суспензиите за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на частици или обезцветяване преди приложение, винаги когато лекарството и опаковката позволяват това.

#### Приложение за постигане на локален ефект

Лечението с метилпреднизолонов ацетат не отменя необходимостта от прилагане на обичайните мерки. Въпреки че този метод на лечение ще облекчи симптоматиката, той в никакъв случай не води до излекуване и хормонът не въздейства върху причината за възпалението.

##### 1. Ревматоиден артрит и остеоартрит

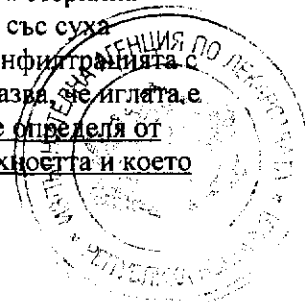
Дозата за вътреставно приложение зависи от размера на ставата и варира в зависимост от тежестта на състоянието при конкретния пациент. В хронични случаи инжекциите могат да бъдат повторени през интервали от една до пет или повече седмици, в зависимост от степента на облекчението, получено от първата инжекция.

Дозите в следващата таблица са ориентировъчни:

**Таблица 1.Общо ръководство за дозиране**

Размер на ставата	Пример	Диапазон на дозировката
Голяма	Коленни Глезенни Раменни	20-80 mg
Средна	Лакътни Гривнени	10-40 mg
Малка	Метакарпофалангеални Интерфалангеални Стерноклавикуларни Акромиоклавикуларни	4-10 mg

Процедура: Преди извършване на вътреставно инжектиране се препоръчва запознаване с анатомията на засегнатата става. За получаване на пълен противовъзпалителен ефект е важно инжекцията да се направи в синовиалното пространство. При спазване на същата стерилна техника, както при извършване на лумбална пункция, стерилна игла (съчленена със суха спринцовка) с дебелина от 20 до 24 G се вкарва бързо в синовиалната кухина. Инфилтрацията с прокаин е избирателна. Аспирацията само на няколко капки ставна течност доказва, че иглата е достигнала до ставното пространство. За всяка става мястото на инжектиране се определя от мястото, където синовиалното пространство е разположено най-близо до повърхността и което



е свободно от големи кръвоносни съдове и нерви. Без да се сменя мястото на иглата аспирационната спринцовка се отстранява и се замества от втора спринцовка, съдържаща необходимото количество Депо-Медрол. След това буталото се изтегля леко навън с цел аспириране на синовиална течност и проверка дали иглата все още е в синовиалното пространство. След инжектиране ставата се раздвижва внимателно няколко пъти с цел да бъде подпомогнато смесването на синовиалната течност със суспензията. Мястото се покрива с лека стерилна превръзка.

Подходящи места за вътреставно инжектиране са коленните, глезенните, гривнените, лакътните, раменните, фалангеалните и тазобедрените стави. Тъй като понякога проникването в тазобедрената става е затруднено, това налага да се вземат предпазни мерки за избягване на големите кръвоносни съдове в тази област. Неподходящи за инжектиране са стави, които са анатомично недостъпни, като тези на гръбначния стълб, и тези, които са лишени от синовиално пространство, като например сакроилиачните стави. Неуспешното лечение най-често се дължи на неуспешно проникване във вътреставното пространство. Безполезно или с незначителна полза е инжектирането в околните тъкани. Ако липсва ефект след инжектиране в синовиалните пространства, потвърдено чрез аспирация на течност, повторните инжекции обикновено са безполезни.

Локалното лечение не повлиява подлежащия болестен процес, поради което, винаги когато това е възможно, трябва да бъде прилагано комплексно лечение, включително физиотерапия и ортопедична корекция.

След вътреставно кортикостероидно лечение трябва да се вземат мерки за избягване на прекалено натоварване на ставите, при които е постигнато симптоматично подобрение. Пренебрегването на тези мерки може да доведе до влошаване на състоянието на ставата, значително надхвърлящо благоприятните ефекти на стероидното лечение.

Нестабилни стави не трябва да бъдат инжектирани. Повторните вътреставни инжекции могат в някои случаи да доведат до нестабилност на ставата. В някои случаи е необходимо рентгеново проследяване с цел установяване на влошаване.

Ако преди инжектирането на Депо-Медрол се използва локален анестетик, листовката на анестетика трябва да се прочете внимателно и да бъдат спазвани всички предпазни мерки.

## 2. Бурсит

Полето около мястото на инжектиране се стерилизира и се анестезира с 1% разтвор на прокаин хидрохлорид. В бурсата се вкарва съчленена със суха спринцовка игла с дебелина от 20 до 24 G, след което се прави аспирация на течност. Иглата се оставя на място и аспирационната спринцовка се сменя с малка спринцовка, съдържаща необходимата доза. След инжектиране иглата се изтегля и на мястото се поставя лека превръзка.

## 3. Други: ганглион, тендинит, епикондилит

При лечение на състояния като тендинит или тендосиновит, трябва да се внимава, след прилагане на подходящ антисептик върху надлежащата кожа, суспензията да бъде инжектирана по-скоро във влагалището на сухожилието, отколкото в самото сухожилие. Сухожилието може да бъде палпирано лесно в изпънато положение. При лечение на състояния като епикондилит зоната на най-изразена болезненост трябва да бъде маркирана точно и суспензията да се инфилтрира в очертаното поле. При ганглиони на сухожилните влагалища суспензията се инжектира директно в кистичното образуване. В много случаи еднократното инжектиране предизвиква забележимо намаляване на размера на кистичния тумор и може да доведе до изчезването му.

Дозата при лечение на различните заболявания на сухожилните и бурсални структури изброени по-горе, зависи от конкретното състояние и варира от 4 до 30 mg. При рецидивиращи или хронични състояния може да са необходими повторни инжекции.



Трябва да бъдат спазвани обичайните мерки за стерилност при всяка инжекция.

#### 4. Инжектиране за постигане на локален ефект при кожни заболявания

След почистване с подходящ антисептик, например 70% алкохол, 20 до 60 mg се инжектират в лезията. При големи лезии може да е необходимо разпределяне на дозите, вариращи от 20 до 40 mg, в няколко инжекции на различни места. Трябва да се избягва инжектирането на твърде голямо количество, което предизвиква побеляване на кожата, последвано от образуване на малка круста. Обичайно се прилагат от една до четири инжекции през интервали, зависещи от вида на подлежащата на лечение лезия и продължителността на подобрението, предизвикано от първата инжекция.

#### Приложение за постигане на системен ефект

Дозата за интрамускулно приложение варира в зависимост от лекуваното състояние. Когато се търси продължителен ефект, седмичната доза се изчислява чрез умножаване на дневната перорална доза по 7 и се прилага под формата на еднократна интрамускулна инжекция.

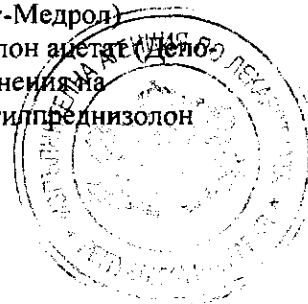
Дозировката трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от тежестта на заболяването и терапевтичния отговор при конкретния пациент. При кърмачета и деца препоръчителната дозировка трябва да бъде съответно намалена, но се определя по-скоро от тежестта на състоянието, отколкото от стриктното съобразяване с възрастта или телесното тегло.

Хормоналното лечение представлява допълнение, а не заместител на конвенционалната терапия. Дозировката трябва да се намалява или спира постепенно, когато лекарството се прилага повече от няколко дни. Тежестта, прогнозата и очакваната продължителност на заболяването, както и реакцията на пациента към приложеното лечение, са основните фактори при определяне на дозировката. При настъпване на период на спонтанна ремисия в хода на хронично състояние, лечението трябва да бъде спряно. При продължително лечение са необходими редовни рутинни лабораторни изследвания, като общо изследване на урината, кръвна захар 2 часа след нахранване, измерване на кръвното налягане и телесното тегло и рентгенография на гръдния кош. Желателно е рентгеново изследване на горната част на храносмилателния тракт при пациенти с анамнеза за язвена болест или значими диспептични оплаквания.

При пациенти с адреногенитален синдром е подходящо еднократно интрамускулно инжектиране на 40 mg на всеки две седмици. Като поддържащо лечение при пациенти с ревматоиден артрит, седмичната интрамускулна доза варира от 40 до 120 mg. Обичайната дозировка при пациенти с кожни лезии, които са получили подобрение от системно кортикостероидно лечение, е 40 до 120 mg метилпреднизолонов ацетат, приложен интрамускулно веднъж седмично в продължение на една до четири седмици. При тежък остър дерматит, причинен от отровен бръшлян, облекчението обикновено настъпва в рамките на 8 до 12 часа след интрамускулно приложение на еднократна доза от 80 до 120 mg. При хроничен контактен дерматит могат да се наложат повторни инжектирания на интервали от 5 до 10 дни. При себорееен дерматит подходящата седмична доза за контрол на състоянието е 80 mg.

При пациенти с астма след интрамускулно приложение на 80 до 120 mg облекчението може да настъпи в рамките на 6 до 48 часа и продължава от няколко дни до две седмици. По подобен начин, при пациенти с алергичен ринит (сенна хрема) след интрамускулна доза от 80 до 120 mg обикновено в рамките на 6 часа настъпва облекчаване на хремата, което трае от няколко дни до три седмици.

Доказано е, че схемите с интравенозно приложение на метилпреднизолон (Солу-Медрол) 500 mg/ден или 1 000 mg/ден за 3 дни или 5 дни са ефективни [метилпреднизолон ацетат (Делб-Медрол) не трябва да се прилага интравенозно] при лечението на остри усложнения на множествена склероза. Доказано е, че схемите с перорално приложение на метилпреднизолон (Медрол) 500 mg/ден за 5 дни или 1 000 mg/ден за 3 дни също са ефективни.



Ако състоянието, за което се провежда лечение, е съпроводено от прояви на стрес, дозировката на суспензията трябва да бъде повишена. При необходимост от бърз хормонален ефект с максимална интензивност е показано интравенозно приложение на високоразтворим метилпреднизолон натриев сукцинат.

### **Интраректално приложение**

Депо-Медрол в дози от 40 до 120 mg, приложени под формата на ретенционни клизми или инфузия от три до седем пъти седмично за период от две или повече седмици, е полезно допълнение към лечението при някои пациенти с улцерозен колит. При много пациенти се постига контрол с 40 mg Депо-Медрол, разтворен в 30 до 300 ml вода, в зависимост от степента на засягане на възпалената мукоза на дебелото черво. Необходимо е, разбира се, съчетаване с други общоприети мерки.

#### *Педиатрична популация*

За кърмачета и деца дозировката може да бъде намалена, но трябва да се съобрази по-скоро с тежестта на състоянието и отговора на пациента, отколкото с възрастта или теглото.

### **4.3 Противопоказания**

Депо-Медрол е противопоказан:

- при пациенти със системни гъбични инфекции
- при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- за употреба чрез интратекално приложение
- за употреба чрез епидурално приложение
- за употреба чрез интравенозно приложение.

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

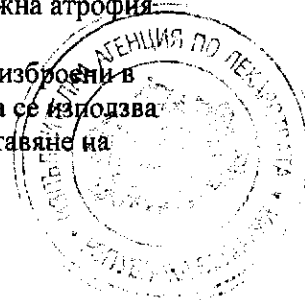
### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Този продукт не е подходящ за многократна употреба. След приложение на необходимата доза останалата част от суспензията трябва да бъде изхвърлена.

Кортикостероидните кристали потискат възпалителните реакции в дермата, но присъствието им там може да предизвика дезинтеграция на клетъчните елементи и физикохимични промени в основната субстанция на съединителната тъкан. Рядко възникващите в резултат на това кожни и/или подкожни промени може да доведат до образуване на вдлъбнатини по кожата на мястото на инжектиране. Степента на изразеност на тази реакция варира в зависимост от количеството на инжектирания кортикостероиди. Регенерацията обикновено е пълна и настъпва в рамките на няколко месеца или след като всички кортикостероидни кристали се абсорбират.

За да се намали до минимум рискът от атрофия на кожата и подкожната тъкан, е необходимо да се вземат мерки да не бъдат надхвърляни препоръчителните инжекционни дози. Винаги когато това е възможно, трябва да се прилагат многократни малки по обем инжекции в областта на лезията. Техниката на вътреставно и интрамускулно инжектиране трябва да включва предпазни мерки за избягване на инжектиране или преминаване на лекарството в дермата. Трябва да се избягва инжектирането в делтоидния мускул поради високата честота на подкожна атрофия.

Депо-Медрол не трябва да бъде прилаган по никакви други пътища освен тези, изброени в точка 4.1. Изключително важно е по време на приложението на Депо-Медрол да се използва подходяща техника и да се подходи внимателно, за да се осигури правилно поставяне на лекарството.



Има съобщения за тежки медицински събития във връзка с интратекалния/епидуралния път на въвеждане (вж. точка 4.8). Трябва да се вземат подходящи мерки за избягване на вътресъдово инжектиране.

### **Общи предупреждения и предпазни мерки**

**Следните допълнителни предпазни мерки се отнасят към кортикостероидите за парентерално приложение:**

Интрасиновиалното инжектиране на кортикостероид може да предизвика както системни, така и локални ефекти.

Необходимо е съответно изследване на вътреставната течност, за да се изключи септичен процес.

Значителното засилване на болката, придружено от локално подуване, допълнително ограничаване на движенията на ставата, фебрилитет и общо неразположение насочват към септичен артрит. При настъпване на това усложнение и потвърждаване на диагнозата сепсис трябва да бъде назначено адекватно антимикробно лечение.

Локалното инжектиране на стероид в стави с предшестваща инфекция трябва да се избягва.

Кортикостероидите не трябва да бъдат инжектирани в нестабилни стави.

Необходима е стерилна техника за избягване на инфекции или контаминация.

Трябва да се има предвид по-бавното ниво на абсорбция при интрамускулно приложение.

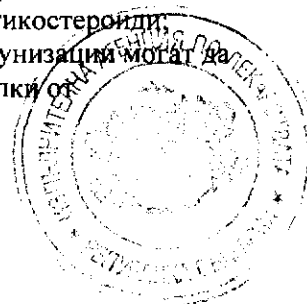
### **Имуносупресивни ефекти/повишена чувствителност към инфекции**

Кортикостероидите могат да увеличат чувствителността спрямо инфекции, да маскират някои белези на инфекция и в хода на приложението им е възможна поява на нови инфекции. При употреба на кортикостероидите съществува риск от намаляване на резистентността на организма и невъзможност за ограничаване на инфекцията. Употреба на кортикостероиди като монотерапия или в комбинация с други имуносупресивни средства, които засягат клетъчния имунитет, хуморалния имунитет или функцията на неутрофилите, може да е свързана с появата на инфекции от всякакви патогени, включително вирусни, бактериални, микотични, протозойни или хелминтни организми, с всякаква телесна локализация. Тези инфекции могат да бъдат леки, но могат да бъдат тежки и понякога фатални. С увеличаване на дозата на кортикостероидите честотата на инфекциозните усложнения също нараства.

При наличие на остра инфекция кортикостероидите не трябва да се прилагат вътреставно, интрабурсално или вътресухожилно за постигане на локален ефект.

Индивиди, приемащи лекарства, които потискат имунната система, са по-чувствителни към инфекции от здравите индивиди. Например варицела и морбили могат да имат по-тежки и дори фатални последици при деца без имунитет или при възрастни на кортикостероиди.

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикостероиди. Убити или инактивирани ваксини могат да бъдат прилагани при пациенти, получаващи имуносупресивни дози кортикостероиди; отговорът обаче към такива ваксини може да бъде намален. Показаните имунизации могат да бъдат направени при пациенти, получаващи кортикостероиди в дози по-малки от имуносупресивните.



Употребата на кортикостероиди при активна туберкулоза трябва да бъде ограничена до случаите на фулминантна или дисеминирана туберкулоза, при които кортикостероидите се прилагат за овладяване на болестния процес съвместно с подходящи антитуберкулозни средства.

При показания за кортикостероиди при пациенти с латентна туберкулоза или туберкулинова реактивност е необходимо внимателно проследяване, тъй като може да настъпи реактивиране на заболяването. При продължително кортикостероидно лечение тези пациенти трябва да получават химиопрофилактика.

При пациенти, получаващи кортикостероидна терапия са съобщавани случаи на сарком на Kaposi. Спирането на кортикостероидите може да доведе до клинична ремисия.

Ролята на кортикостероидите при септичен шок е противоречива, като ранните проучвания съобщават както за благоприятни, така и за неблагоприятни ефекти. По-скорошни данни предполагат, че допълващата терапия с кортикостероиди е благоприятна за пациенти с настъпил септичен шок, при които е наблюдавана надбъбречна недостатъчност. Въпреки това рутинната им употреба при септичен шок не е препоръчителна. Систематизиран обзор върху прилагането на кратък курс с високи дози кортикостероиди не подкрепя употребата им. Въпреки това мета-анализи и обзор на данните предполагат, че по-дълги курсове (5-11 дни) с кортикостероиди в ниски дози могат да понижат смъртността, особено при пациенти със зависим от вазопресори септичен шок.

### **Ефекти върху имунната система**

Могат да настъпят алергични реакции. Поради това, че са наблюдавани редки случаи на кожни реакции и анафилактични/анафилактоидни реакции при пациенти, получаващи кортикостероидно лечение, трябва да бъдат предприети съответните предпазни мерки преди приложение, особено когато пациентът е с анамнеза за алергия към някое лекарство.

### **Ендокринни ефекти**

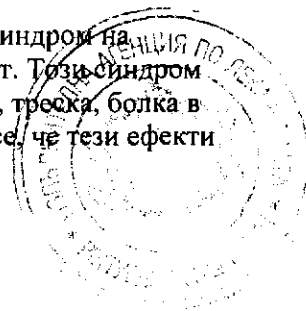
При пациенти на кортикостероидно лечение, подложени на необичаен стрес, е показано повишаване на дозата на бързодействащите кортикостероиди преди, по време и след стресовата ситуация.

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

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

Следователно лекарствено индуцираната вторична адренкортикална недостатъчност може да бъде намалена чрез постепенно намаляване на дозата. Този тип относителна недостатъчност може да персистира в продължение на месеци след спиране на лечението. По тази причина хормоналната терапия трябва да бъде възобновена при появата на каквато и да е стресова ситуация.

След рязко прекратяване на глюкокортикоидите може да се появи стероиден синдром на „отнемане“, който изглежда не е свързан с адренкортикалната недостатъчност. Този синдром включва симптоми като анорексия, гадене, повръщане, сънливост, главоболие, треска, болка в ставите, десквамация, миалгия, загуба на тегло и/или хипотония. Предполага се, че тези ефекти



се дължат по-скоро на внезапна промяна в глюкокортикоидната концентрация, отколкото на ниски кортикостероидни нива.

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

При пациентите с хипотиреоидизъм се наблюдава повишен ефект на кортикостероидите.

### **Метаболизъм и хранене**

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

### **Психични ефекти**

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

При употребата на системни стероиди могат да настъпят потенциално тежки психични нежелани лекарствени реакции. Симптомите обикновено се появяват в рамките на няколко дни или седмици след започване на лечението. Повечето реакции отшумяват или след понижаване на дозата или след прекратяване на лечението, въпреки че може да е необходимо специфично лечение.

При прекратяване на лечението с кортикостероиди се съобщава за психологични ефекти; честотата на тези реакции е неизвестна. Пациентите/грижещите се за тях трябва да бъдат окуражавани да търсят медицинска помощ при поява на психична симптоматика, особено при подозрения за депресивни състояния или суицидни мисли. На пациентите/грижещите се за тях трябва да бъде обърнато внимание за възможни психични нарушения, които могат да се появят или по време, или веднага след понижаване на дозата/спиране на терапията със системни кортикостероиди.

### **Ефекти върху нервната система**

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

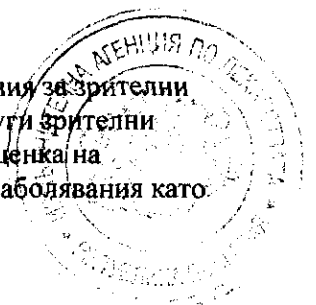
Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с миастения гравис (вж. също информацията за миопатия в раздела за мускулно-скелетни ефекти).

Въпреки че контролирани клинични проучвания са показали, че кортикостероидите са ефикасни за по-бързото овладяване на остри екзацербации на множествена склероза, те не показват, че кортикостероидите повлияват крайния изход или естествения ход на заболяването. Проучванията показват, че за получаване на значим ефект са необходими относително високи дози кортикостероиди (вж. точка 4.2).

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

### **Очни ефекти**

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като:



централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди. Централната серозна хориоретинопатия може да доведе до отлепване на ретината.

Продължителната употреба на кортикостероиди може да доведе до задни субкапсуларни катаракти и ядрени катаракти (особено при деца), екзофтalm или повишено вътреочно налягане, което може да доведе до глаукома с възможно увреждане на зрителните нерви и може да улесни възникването на вторични очни инфекции, причинени от гъбички или вируси.

Кортикостероидите трябва да бъдат използвани внимателно при пациенти с очна инфекция с херпес симплекс поради възможна перфорация на корнеята.

### **Сърдечни ефекти**

Нежеланите реакции на глюкокортикоидите върху сърдечно-съдовата система, като дислипидемия и хипертония при прилагане на високи дози и продължителен курс на лечение могат да предразположат пациентите със съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори към допълнителни сърдечно-съдови нежелани реакции. Съответно прилагането на кортикостероиди трябва да става внимателно при такива пациенти и е необходимо да се насочи вниманието към модифицирането на риска и допълнително проследяване на сърдечната функция, ако е необходимо.

Системни кортикостероиди трябва да се използват с повишено внимание и само ако това е абсолютно необходимо в случаи на застойна сърдечна недостатъчност.

### **Съдови ефекти**

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

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

### **Стомашно-чревни ефекти**

Високи дози кортикостероиди могат да предизвикат остър панкреатит.

Няма универсален консенсус дали кортикостероидите сами по себе си предизвикват пептичните язви, установявани по време на лечението; въпреки това глюкокортикоидната терапия може да маскира симптомите на пептична язва, така че перфорация или кръвоизлив могат да настъпят без значима болка. Глюкокортикоидната терапия може да маскира перитонит или други признаци и симптоми, свързани със стомашно-чревни нарушения, като перфорация, обструкция или панкреатит. При комбиниране с НСПВС рискът от развитие на стомашно-чревни язви се увеличава.

Кортикостероидите трябва да бъдат използвани с повишено внимание при неспецифичен улцерозен колит, ако съществува вероятност за застрашаваща перфорация, абсцес или друг вид пиогенна инфекция. Повишено внимание е необходимо при дивертикулит, скорошни чревни анастомози, активна или латентна пептична язва, когато стероиди се използват като основно или допълнително лечение.

### **Хепатобилиарни ефекти**

Има съобщения за хепатобилиарни нарушения, които могат да бъдат обратими след преустановяване на терапията. По тази причина е необходимо съответно проследяване.



Свързано с лекарството чернодробно увреждане, включително остър хепатит или повишаване на чернодробните ензими, може да възникне в резултат на циклична пулсова терапия с метилпреднизолон за интравенозно приложение (обикновено при начална доза  $\geq 1$  g/ден). Съобщават се редки случаи на хепатотоксичност. Времето до поява може да бъде няколко седмици или по-дълго. В мнозинството от съобщаваните случаи се наблюдава отшумяване на нежеланите събития след спиране на лечението. По тази причина е необходимо съответно проследяване.

### **Мускулно-скелетни ефекти**

Съобщава се за остра миопатия при употреба на високи дози кортикостероиди, настъпваща най-често при пациенти с разстройства на невромускулната трансмисия (напр. миастения гравис) или при пациенти, получаващи едновременно лечение с антихолинергични средства, като невромускулни блокери (напр. панкурониум). Тази остра миопатия е генерализирана, може да включи очната и дихателна мускулатура и да доведе до квадрипареза. Може да настъпи повишение на креатинкиназата. Клиничното подобрене или възстановяване след спиране на кортикостероидите може да изисква седмици или години.

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

### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

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

Кортикостероидите трябва да се прилагат с внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност.

### **Изследвания**

Средни и високи дози хидрокортизон или кортизон могат да причинят повишаване на кръвното налягане, задръжка на сол и вода и повишена екскреция на калий. Тези ефекти е по-малко вероятно да настъпят при синтетичните производни, освен в случаите, в които се прилагат високи дози. Може да се наложи ограничаване на приема на сол и заместителен прием на калий. Всички кортикостероиди повишават екскрецията на калций.

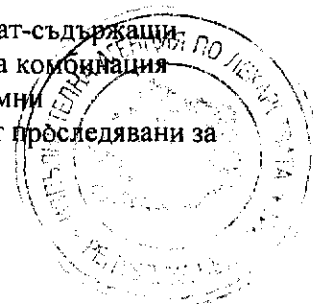
### **Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции**

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

### **Други**

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

Едновременното приложение с СУРЗА инхибитори, включително кобицистат-съдържащи продукти, се очаква да повиши риска от системни нежелани реакции. Такава комбинация трябва да се избягва, освен ако ползата надхвърля повишения риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, при което пациентите трябва да бъдат проследявани за системни кортикостероидни нежелани реакции (вж. точка 4.5).



Аспирин и нестероидни противовъзпалителни средства трябва да се прилагат внимателно в съчетание с кортикостероиди.

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

#### Педиатрична популация

Растежът и развитието на кърмачета и деца, подложени на продължителна кортикостероидна терапия трябва да се проследяват внимателно. Съществува опасност от потискане на растежа при деца, получаващи продължително глюкокортикоидно лечение в дневна доза, разделена в няколко приема. Прилагането на такава схема трябва да бъде ограничено до случаите с най-тежки показания.

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

Високи дози кортикостероиди могат да доведат до панкреатит при деца.

Депо-Медрол съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия**

Метилпреднизолон е субстрат на цитохром P450 ензимната система (CYP) и основно се метаболизира чрез CYP3A ензимите. CYP3A4 е доминиращият ензим от най-многобройната CYP подгрупа в черния дроб на възрастни хора. Той катализира 6β-хидроксилирането на стероидите, основният метаболитен етап във фаза I, както за ендогенните, така и за синтетичните кортикостероиди. Много други субстанции също са субстрати на CYP3A4, като за някои от тях (както и други лекарства) е установено, че променят глюкокортикоидния метаболизъм чрез индукция или инхибиране на CYP3A4 ензима (таблица 2).

CYP3A4 инхибитори – лекарствата, които инхибират CYP3A4 активността, обикновено понижават чернодробния клирънс и повишават плазмената концентрация на лекарствата субстрати на CYP3A4, като например метилпреднизолон. В присъствието на CYP3A4 инхибитор, може да е необходимо титриране на дозировката на метилпреднизолон, за да се избегне стероидна токсичност (таблица 2).

CYP3A4 индуктори – лекарствата, индуциращи активността на CYP3A4 обикновено повишават чернодробния клирънс, което има като резултат понижени плазмени концентрации на лекарствата субстрати на CYP3A4. Съвместното прилагане може да изисква повишаване на дозировката на метилпреднизолон, за да се постигне желания резултат (таблица 2).

CYP3A4 субстрати – в присъствието на друг субстрат на CYP3A4, чернодробния клирънс на метилпреднизолон може да бъде повлиян, като това налага необходимите корекции в дозировката. Възможно е нежеланите събития, свързани със самостоятелната употреба на двете лекарства, да е по-вероятно да настъпят при съвместното им приложение (таблица 2).

Ефекти, които не са медирирани от CYP3A4 – други взаимодействия и ефекти, които настъпват с метилпреднизолон са описани в таблица 2 по-долу.



Таблица 2: Важни лекарствени взаимодействия или ефекти с метилпреднизолон

Лекарствен клас или тип - Лекарство или Субстанция	Взаимодействие или ефект
Антибактериални продукти - Изониазид	CYP3A4 инхибитор. В допълнение метилпреднизолон може да увеличи степента на ацетиране и клирънс на изониазид.
Антибиотици, противотуберкулозни продукти - Рифампицин	CYP3A4 индуктор
Антикоагуланти (перорални)	Ефектът на метилпреднизолон върху пероралните антикоагуланти е вариабилен. Има съобщения за засилени, както и за отслабени ефекти на антикоагулантите при едновременното прилагане с кортикостероиди. По тази причина коагулационните показатели трябва да бъдат проследявани, за да се поддържат желаните антикоагулантни ефекти.
Антиконвулсанти - Карбамазепин	CYP3A4 индуктор (и субстрат)
Антиконвулсанти - Фенобарбитал - Фенитоин	CYP3A4 индуктор
Антихолинергични продукти - Невромускулни блокери	Кортикостероидите могат да повлияят ефектите на антихолинергичните продукти. 1) При едновременното прилагане на високи дози кортикостероиди и антихолинергични продукти, като например невромускулни блокери, се съобщава за случаи на остра миопатия. (за допълнителна информация вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Мускулно-скелетни ефекти). 2) При пациенти, приемащи кортикостероиди, се наблюдава антагонизъм на невромускулно блокиращите ефекти на панкуроний и векуроний. Това взаимодействие може да се очаква при всички конкуритивни невромускулни блокери.
Антихолинестеразни продукти	Стероидите може да отслабят ефектите на антихолинестеразните средства при миастения гравис.
Антидиабетни продукти	Кортикостероидите могат да повишат кръвната захар и по тази причина може да се наложи корекция в дозата на антидиабетните лекарства.
Антиеметици - Апрепитант - Фосапрепитант	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Противогъбични - Итраконазол - Кетоконазол	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Противовирусни - HIV-протеазни инхибитори	CYP3A4 инхибитори (и субстрати) 1) Протеазни инхибитори, като индинавир и ритонавир, могат да повишат плазмените концентрации на кортикостероидите. 2) Кортикостероидите може да индуцират метаболизма на HIV-протеазните инхибитори, което да доведе до понижени плазмени концентрации.
Фармакокинетични ехансери - Кобицистат	CYP3A4 инхибитори
Ароматазни инхибитори - Аминоглутетимид	Аминоглутетимид-индуцираната надбъбречна супресия може да утежни ендокринните промени, предизвикани от продължително лечение с глюкокортикоиди.

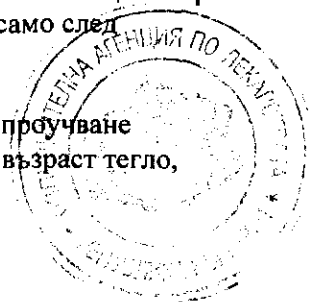
Лекарствен клас или тип - Лекарство или Субстанция	Взаимодействие или ефект
Блокери на калциевите канали - Дилтиазем	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Контрацептиви (перорални) - Етинилестрадиол/ норетиндрон	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
- Сок от грейпфрут	CYP3A4 инхибитор
Имуносупресори - Циклоспорин	CYP3A4 инхибитор (и субстрат) 1) Взаимно инхибиране на метаболизма настъпва при едновременно прилагане на циклоспорин и метилпреднизолон, като това може да повиши плазмените концентрации на всяко едно поотделно или на двете лекарства заедно. По тази причина е възможно нежеланите събития, свързани с прилагането на всяко от лекарствата по отделно, да е по-вероятно да настъпят при едновременното им приложение. 2) При едновременното прилагане на метилпреднизолон и циклоспорин има съобщения за гърчове.
Имуносупресори - Циклофосфамид - Такролимус	CYP3A4 субстрат
Макролиди - Кларитромицин - Еритромицин	CYP3A4 инхибитор (и субстрат)
Макролиди - Тролеандомицин	CYP3A4 инхибитор
НСПВС (нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства) - високи дози аспирин (ацетилсалицилова киселина)	1) Може да се повиши рискът от стомашно-чревно кървене и улцерации при едновременно прилагане на кортикостероиди и НСПВС. 2) Метилпреднизолон може да повиши клирънса на високи дози аспирин, което може да доведе до понижени серумни нива на салицилатите. Спирането на лечението с метилпреднизолон може да предизвика повишени серумни нива на салицилатите, което би могло да доведе до повишен риск от салицилатна токсичност.
Продукти, намаляващи количеството на калия	При едновременно прилагане на кортикостероиди с продукти, намаляващи количеството на калия (напр. диуретици), е необходимо пациентите да се проследяват внимателно за развитие на хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е повишен също така и при едновременно прилагане на кортикостероиди с амфотерицин Б, ксантани или бета2-агонисти.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Някои проучвания при животни са показали, че приложени върху майчиния организъм кортикостероидите могат да предизвикат малформации на плода. Въпреки това, когато са давани на бременни жени кортикостероидите изглежда не предизвикват вродени аномалии. Тъй като не са провеждани съответни репродуктивни проучвания с метилпреднизолонов ацетат при хора, този лекарствен продукт трябва да се използва по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза/риск за майката и за плода.

Кортикостероидите преминават лесно през плацентата. Едно ретроспективно проучване открива повишена честота на случаи на новородени с ниско за гестационната възраст тегло,



родени от майки, приемали кортикостероиди. При хора рискът от ниско родилно тегло изглежда е дозозависим и може да бъде сведен до минимум чрез прилагане на по-ниски дози кортикостероиди.

Деца, родени от майки, които са приемали големи дози кортикостероиди по време на бременността, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и изследвани за белези на надбъбречна недостатъчност, въпреки че неонаталната надбъбречна недостатъчност се среща рядко при новородени, които са били изложени на кортикостероиди *in utero*.

Наблюдавани са катаракти при кърмачета, родени от майки, които са били лекувани продължително време с кортикостероиди по време на бременността.

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

#### Кърмене

Кортикостероидите се екскретират в майчиното мляко.

Кортикостероидите, проникнали в кърмата, могат да потиснат растежа и да нарушат ендогенната продукция на глюкокортикоиди при кърмачета. Този лекарствен продукт трябва да се използва по време на кърмене само след внимателна оценка на съотношението полза/риск за майката и за кърмачето.

#### Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

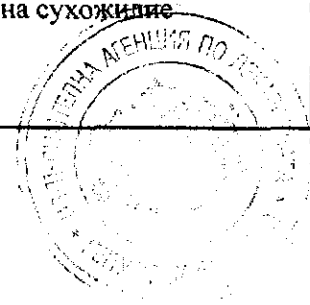
### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани реакции са съобщавани при долупосочените противопоказани пътища на въвеждане: интратекално/епидурално: арахноидит, функционално стомашно-чревно нарушение/нарушена функция на пикочния мехур, главоболие, менингит, парапареза/параплегия, гърчове, сетивни нарушения. Честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Опортунистична инфекция, инфекция, перитонит <sup>#</sup> , инфекция на мястото на инжектиране
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитоза
Нарушения на имунната система	Лекарствена свръхчувствителност, анафилактична реакция, анафилактоидна реакция
Нарушения на ендокринната система	Къшингоид, хипопитуитаризъм, стероиден синдром на отнемане



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



Системо-органен клас	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
† Редки случаи на слепота, свързани с интралезийна терапия около лицето и главата. * Не е предпочитан MedDRA термин. # Перитонитът може да бъде първи признак или симптом на стомашно-чревно нарушение, като перфорация, обструкция или панкреатит (вж. точка 4.4).	

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903 417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Няма клиничен синдром, съответстващ на остро предозиране с метилпреднизолонов ацетат.

Има редки съобщения за остра токсичност и/или смърт след предозиране с кортикостероиди. Няма специфичен антидот в случай на предозиране; лечението е поддържащо и симптоматично.

Метилпреднизолон подлежи на хемодиализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кортикостероиди за системно приложение, Глюкокортикостероиди, АТС код: N02AB04

Метилпреднизолоновият ацетат е мощен противовъзпалителен стероид. Той има по-силно действие от преднизолон и по-слаба тенденция в сравнение с преднизолон да индуцира задръжка на натрий и вода.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

##### Абсорбция

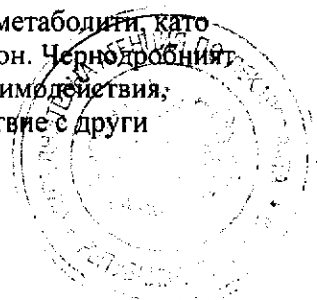
Едно вътрешнофирмено проучване при осем доброволци определя фармакокинетиката на еднократна интрамускулна доза метилпреднизолонов ацетат от 40 mg. Средната стойност на индивидуалните пикови концентрации е  $14,8 \pm 8,6$  ng/ml, средната стойност на индивидуалните пикови времена е  $7,25 \pm 1,04$  часа, а средната площ под кривата (AUC) е  $1354,2 \pm 424,1$  ng/ml x часа (Ден 1-21).

##### Разпределение

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

##### Биотрансформация

При хора метилпреднизолонът се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, като главните са 20 $\alpha$ -хидроксиметилпреднизолон и 20 $\beta$ -хидроксиметилпреднизолон. Чернодробният метаболизъм се извършва основно от CYP3A4. (За списъка с лекарствени взаимодействия, основани на CYP3A4 медирания метаболизъм, вижте точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).



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

#### Елиминиране

Средният елиминационен полуживот за общия метилпреднизолон е в рамките на 1,8 до 5,2 часа.

Общият клирънс е приблизително 5 до 6 ml/min/kg.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Въз основа на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност при многократно приложение не са установени неочаквани рискове. Токсичните реакции, наблюдавани в проучванията с многократно приложение са тези, които се очаква да се проявят след продължителна експозиция на екзогенни адренокортикални стероиди.

#### Карциногенност

Формално метилпреднизолон не е изследван в проучвания за карциногенност при гризачи. Резултатите, които са получени с други глюкокортикоиди, изпитвани за карциногенност при мишки и плъхове, са вариабилни. Въпреки това публикуваните данни показват, че няколко свързани глюкокортикоиди, включително будезонид, преднизолон и триамцинолонов ацетонид, могат да повишат честотата на поява на хепатоцелуларни аденоми и карциноми след перорално приложение в питейната вода на мъжки плъхове. Тези туморогенни ефекти се проявяват при дози, които са по-ниски от типичните клинични дози на база  $\text{mg/m}^2$ .

#### Мутагенност

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

#### Репродуктивна токсичност

Доказано е, че кортикостероидите намаляват фертилитета, когато се прилагат при плъхове. Мъжки плъхове, на които е бил приложен кортикостерон в дози от 0, 10 и 25  $\text{mg/kg/ден}$  посредством подкожно инжектиране веднъж дневно в продължение на 6 седмици, са чифтосани с нетретиранни женски плъхове. Високата доза е била намалена на 20  $\text{mg/kg/ден}$  след петнадесетия ден. Наблюдавано е намаляване на копулациите, което може да е следствие от пониженото тегло на аксесорен орган. Броят на зачеванията и живите фетуси е бил понижен.

За кортикостероидите е доказано, че са тератогенни при много биологични видове в дози, еквивалентни на човешката. При репродуктивните проучвания при животни е демонстрирано, че глюкокортикоидите, като метилпреднизолон, повишават честотата на поява на малформации (разцепено небце, скелетни малформации), ембрио-фетална смъртност (напр. повишаване на резорбциите) и забавяне на вътреутробния растеж.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полиетиленгликол 3350  
Миристил-гама-пиколинов хлорид  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции  
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)  
Хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

Поради възможна физическа несъвместимост този лекарствен продукт не трябва да бъде разреждан или смесван с други разтвори.

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Депо-Медрол се предлага в стъклени флакони, съдържащи 1 ml или 2 ml инжекционна суспензия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Преди прилагането им парентералните лекарствени продукти задължително се проверяват визуално за наличие на частици или промяна в цвета. Необходима е стриктна стерилна техника, за да се избегнат ятрогенни инфекции. Този лекарствен продукт не е подходящ за интравенозно и интратекално приложение и флаконът не следва да бъде използван многократно. След приложение на необходимата доза останалата част от суспензията трябва да бъде изхвърлена.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20040391



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

Дата на първо разрешаване: 28 февруари 1994 г.

Дата на последно подновяване: 15 септември 2010 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

CDS 14.0/03.12.2018  
PSUSA-02026-201411, PRAC 10/2016,  
PRAC 01/2018

