CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Meprelon, 4 mg, tabletki

Meprelon, 8 mg, tabletki

Meprelon, 16 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Meprelon 4 mg tabletki
Jedna tabletka zawiera 4 mg metyloprednizolonu (*Methylprednisolonum*).

Meprelon 8 mg tabletki
Jedna tabletka zawiera 8 mg metyloprednizolonu (*Methylprednisolonum*).

Meprelon 16 mg tabletki
Jedna tabletka zawiera 16 mg metyloprednizolonu (*Methylprednisolonum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Meprelon 4 mg tabletki
Okrągłe tabletki o barwie białej do żółtawo-białej z liniami podziału w kształcie krzyża oraz wytłoczeniem w kształcie pierścienia, o średnicy około 9 mm

Meprelon 8 mg tabletki
Okrągłe tabletki o barwie białej do żółtawo-białej z liniami podziału w kształcie krzyża oraz wytłoczeniem w kształcie owalu, o średnicy około 9 mm

Meprelon 16 mg tabletki
Okrągłe tabletki o barwie białej do żółtawo-białej z liniami podziału w kształcie krzyża, o średnicy około 8 mm

Tabletki można dzielić na połowy lub ćwiartki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Meprelon stosuje się w chorobach, które wymagają układowego przyjmowania glikokortykosteroidów. W zależności od objawów i nasilenia należą do nich m.in.: zapalne i układowe choroby reumatyczne, choroby autoimmunologiczne, stany alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, ciężka postać astmy, odrzucenie przeszczepu.

Choroby reumatyczne/reumatologia:
- Postępujące reumatoidalne zapalenie stawów w ciężkiej, postępującej postaci, np. z szybkim zniszczeniem stawów, oraz postacie pozastawowe.

- Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu, obejmujące narządy wewnętrzne (zespół Stilla) albo z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego, które nie ustępuje po leczeniu miejscowym.

Pulmonologia:
- Astma oskrzelowa – równocześnie zaleca się podawanie leków rozszerzających oskrzela.
- Zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – zalecany okres leczenia: do 10 dni.
- Śródmiąższowe choroby płuc, takie jak ostre zapalenie pęcherzyków płucnych (*alveolitis*), zwłóknienie płuc.
- Długotrwałe leczenie przewlekłych postaci sarkoidozy w stadium II i III (z dusznością, kaszlem i pogorszeniem parametrów czynnościowych płuc).

Choroby górnych dróg oddechowych:
- Ciężkie postacie kataru siennego i alergicznego nieżytu nosa po niepowodzeniu leczenia produktem leczniczym zawierającym glikokortykosteroid w postaci aerozolu do nosa.

Dermatologia:
Choroby skóry i błon śluzowych, których nie można wystarczająco leczyć kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, z powodu ich nasilenia i (lub) wielkości albo zajęcia narządów wewnętrznych. Należą do nich:
- Reakcje alergiczne i pseudoalergiczne, reakcje alergiczne związane z zakażeniami, np. ostra pokrzywka, reakcje anafilaktoidalne, wysypki polekowe, wielopostaciowy rumień wysiękowy, toksyczna rozpływna martwica naskórka (zespół Lyella), uogólniona ostra osutka krostkowa, rumień guzowaty, ciężka gorączkowa dermatoza neutrofilowa (zespół Sweeta), alergiczny wyprysk kontaktowy, choroby autoimmunologiczne, np. zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty dyskoidalny i podostry toczeń skórny.

Hematologia:
- Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna.

Gastroenterologia/hepatologia:
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna.

Leczenie substytucyjne:
- Niewydolność kory nadnerczy o dowolnej przyczynie (np. choroba Addisona, zespół nadnerczowo-płciowy, stan po usunięciu operacyjnym nadnerczy, niedobór ACTH) po zakończeniu wzrostu (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka zależy od rodzaju i nasilenia choroby oraz reakcji pacjenta. Na ogół stosowane są względnie duże dawki początkowe (od 4 mg do 48 mg na dobę), czasami nawet większe. Muszą one być wyraźnie większe w ostrych, ciężkich postaciach chorób niż w chorobach przewlekłych. W zależności od przebiegu choroby można zmniejszać dawkę do możliwie małej dawki podtrzymującej (na ogół od 4 do 12 mg metyloprednizolonu na dobę). Szczególnie w leczeniu chorób przewlekłych często konieczne jest długotrwałe leczenie z użyciem małych dawek podtrzymujących.

Wybór dawki produktu leczniczego
Wielkość dawki jest zmienna i musi być ustalona indywidualnie w zależność od rodzaju choroby i reakcji pacjenta, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami.

Produkt leczniczy jest dostępny w postaci tabletek po 4 mg, 8 mg i 16 mg. Linie podziału na tabletce umożliwiają dobranie odpowiednich dawek pojedynczych.

Niektóre sytuacje wymagają dostosowania dawki. Należą do nich:

– okres remisji lub zaostrzenia procesu chorobowego,
– indywidualna reakcja pacjenta na leczenie,
– sytuacje gdy pacjent jest narażony na stres niezwiązany bezpośrednio z leczoną chorobą.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Na ogół tabletki przyjmuje się przed posiłkiem albo po nim, zwykle po śniadaniu, nie przeżuwając ich, z wystarczającą ilością płynu. Dawkę dobową należy z reguły przyjmować rano (od godziny 6.00 do 8.00). Możliwość przyjmowania produktu leczniczego co drugi dzień (schemat leczenia przerywanego, patrz poniżej) należy ocenić w zależności od jednostki chorobowej i indywidualnej reakcji.

W przypadku braku poprawy stanu klinicznego należy przerwać leczenie produktem leczniczym Meprelon i zastosować inne leczenie. W przypadku konieczności przerwania długotrwałego leczenia należy stopniowo zmniejszać dawkę.

Natychmiast po uzyskaniu zadowalającego wyniku leczenia należy zmniejszyć dawkę do wymaganej dawki podtrzymującej albo zakończyć leczenie.

Postępowanie przy przerywaniu podawania produktu leczniczego
a) Duża lub największa dawka przez kilka dni: natychmiast przerwać.
b) Leczenie przez 3 – 4 tygodnie:
Dawki dobowe ponad 12 mg metyloprednizolonu: zmniejszać codziennie o 4 mg. Dawki dobowe do 12 mg metyloprednizolonu: zmniejszać o 2 mg co 2 – 3 dni albo o 4 mg co 4 – 6 dni.
c) Długotrwałe leczenie dawkami podtrzymującymi
Po długotrwałym leczeniu, szczególnie z użyciem względnie dużych dawek, podawania metyloprednizolonu nie wolno przerywać nagle, ale należy stopniowo zmniejszać dawkę. Dawkę zmniejszać o 2 mg co 2 – 3 dni, w ostatnim tygodniu przyjmować 2 mg metyloprednizolonu co drugi dzień. W razie konieczności – kontrola osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Schemat leczenia przerywanego
W schemacie leczenia przerywanego stosuje się podwójną dawkę dobową co drugi dzień rano. Celem takiego schematu leczenia jest zapewnienie korzystnego wpływu glikokortykosteroidów i minimalizacja niektórych objawów niepożądanych, takich jak zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci oraz objawy nagłego przerwania leczenia glikokortykosteroidami.

Dzieci
Ze względu na to, że u niemowląt i dzieci kortykosteroidy powodują opóźnienie wzrostu, które może być nieodwracalne, leczenie należy ograniczyć do minimalnej dawki stosowanej przez możliwie jak najkrótszy czas.

Osoby w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, np. cukrzycy, osteoporozy, nadciśnienia tętniczego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na metyloprednizolon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Układowe zakażenia grzybicze.
Oprócz nadwrażliwości nie ma przeciwwskazań do krótkotrwałego stosowania produktu leczniczego Meprelon w ostrych stanach zagrożenia życia lub w terapii zastępczej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Meprelon należy stosować jedynie w razie bezwzględnych wskazań, względnie z dodatkowym leczeniem przeciw drobnoustrojom, u osób z następującymi chorobami lub stanami:

- ostre zakażenia wirusowe (półpasiec, zakażenia wirusem opryszczki, ospa wietrzna, zapalenie rogówki wywołane przez wirusy *Herpes*);
- przewlekłe czynne zapalenie wątroby z dodatnim wynikiem testu na obecność HBsAg;
- około 8 tygodni przed i do 2 tygodni po szczepieniach ochronnych z zastosowaniem żywych szczepionek;
- zakażenia grzybicze i zarażenia pasożytnicze (np. robakami obłymi);
- *poliomyelitis;*
- schorzenie węzłów chłonnych po szczepieniu przeciw gruźlicy;
- ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne;
- gruźlica w wywiadzie (uwaga na reaktywację!) – produkt leczniczy wolno stosować jedynie równocześnie ze lekami przeciw gruźlicy.

Produkt leczniczy Meprelon można stosować w przebiegu poniższych schorzeń jedynie wówczas, gdy lekarz uzna to za niezbędne, a choroba będzie leczona według obowiązujących zasad:
- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy;
- ciężka osteoporoza;
- nadciśnienie tętnicze, które jest trudno wyrównać;
- ciężka cukrzyca;
- choroby psychiczne (także w wywiadzie);
- jaskra z zamkniętym lub otwartym kątem przesączania;
- uszkodzenia i owrzodzenia rogówki.

Ze względu na ryzyko perforacji jelit produkt leczniczy Meprelon wolno stosować jedynie przy bezwzględnych wskazaniach i pod odpowiednią kontrolą w przebiegu następujących schorzeń:
- ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego z ryzykiem perforacji, z ropniami lub ropnym zapaleniem;
- zapalenie uchyłków jelita;
- po określonych operacjach jelit (anastomozy jelit) – bezpośrednio po operacji.

U pacjentów przyjmujących duże dawki glikokortykosteroidów objawy zapalenia otrzewnej po perforacji przewodu pokarmowego mogą być zamaskowane.

Lekarz powinien być świadomy, że podczas leczenia zgłaszano przypadki rozedmy pęcherzykowej jelit w trakcie stosowania tabletek zawierających metyloprednizolon (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Z klinicznego punktu widzenia rozedma pęcherzykowa jelit może wystąpić w postaci łagodnej choroby niewymagającej leczenia lub w cięższej postaci wymagającej podawania tlenu, nawodnienia podawanego dożylnie i antybiotyków, aż do choroby zagrażającej życiu, wymagającej natychmiastowej operacji. Kortykosteroidy mogą maskować kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe niektórych zagrażających życiu stanów związanych z rozedmą pęcherzykową jelit (w tym martwiczego zapalenia jelit, choroby płuc i zakażenia, takiego jak sepsa), dlatego jeżeli istnieje podejrzenie rozedmy pęcherzykowej jelit i jeśli łagodne objawy w obrębie brzucha przechodzą w ciężkie, wymagające interwencji medycznych, opisanych powyżej, ważne jest wykonanie odpowiedniej diagnostyki obrazowej (np. tomografii komputerowej i badań laboratoryjnych).

U pacjentów z cukrzycą należy uwzględnić ewentualne zwiększenie zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

W przypadkach nadciśnienia tętniczego, które jest trudno wyrównać, należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Tyreotoksyczne porażenie okresowe (TPP, ang. thyrotoxic periodic paralysis) może występować u pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz z hipokaliemią wywołaną przez metyloprednizolon. Należy podejrzewać TPP u leczonych metyloprednizolonem pacjentów, u których występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy osłabienia mięśni, zwłaszcza u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Jeśli podejrzewa się TPP, należy natychmiast rozpocząć monitorowanie stężenia potasu we krwi i wdrożyć odpowiednie postępowanie w celu przywrócenia jego prawidłowych wartości.

<u>Twardzinowy przełom nerkowy</u>

U pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną częstość występowania twardzinowego przełomu nerkowego (o możliwym śmiertelnym przebiegu) z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszeniem wytwarzania moczu obserwowanym po podaniu metyloprednizolonu w dawce wynoszącej co najmniej 12 mg na dobę. Dlatego należy rutynowo sprawdzać ciśnienie krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli podejrzewa się wystąpienie przełomu nerkowego, należy starannie kontrolować ciśnienie krwi.

U pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. *Tumour lysis syndrome*, TLS) po zastosowaniu metyloprednizolonu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w ramach chemioterapii. Pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia TLS, takich jak pacjenci z wysokim tempem proliferacji, dużą masą guza i dużą wrażliwością na leki cytotoksyczne, należy ściśle monitorować i podejmować odpowiednie środki ostrożności (patrz punkt 4.8).

Po podaniu glikokortykosteroidów zgłaszano przypadki wystąpienia przełomu guza chromochłonnego nadnerczy (*Pheochromocytoma crisis*), który może prowadzić do śmierci. Leczenie pacjentów z podejrzeniem lub zdiagnozowanym guzem chromochłonnym nadnerczy należy rozpoczynać po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Pacjentów z ciężką niewydolnością serca należy starannie obserwować, ponieważ istnieje ryzyko pogorszenia.

Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W związku z tym kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub którzy mogą być skłonni do ich występowania.

Podczas leczenia miastenii może na początku dojść do nasilenia objawów. Dlatego kortykosteroid należy początkowo podawać w szpitalu. W szczególności w razie wystąpienia ciężkich zaburzeń dotyczących twarzy i gardła albo zmniejszenia objętości oddechowej należy stopniowo wprowadzać produkt leczniczy Meprelon.

Produkt leczniczy Meprelon może maskować objawy istniejącego lub rozwijającego się zakażenia, a przez to utrudniać jego rozpoznanie. Długotrwałe stosowanie nawet małych dawek metyloprednizolonu prowadzi do zwiększonego ryzyka zakażenia takimi drobnoustrojami, które na ogół rzadko powodują zakażenia (tzw. zakażenia oportunistyczne).

Zasadniczo możliwe jest szczepienie z użyciem szczepionek zawierających zabite drobnoustroje chorobotwórcze. Należy jednak pamiętać o tym, że przy podawaniu większych dawek kortykosteroidu może dojść do zmniejszenia reakcji odpornościowej, a przez to – skuteczności szczepienia.

Podczas długotrwałego podawania produktu leczniczego Meprelon konieczne są regularne kontrole lekarskie (w tym kontrola okulistyczna co 3 miesiące). W szczególności podczas długotrwałego leczenia względnie dużymi dawkami produktu leczniczego Meprelon należy zwrócić uwagę na wystarczające przyjmowanie potasu i ograniczenie spożycia sodu. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi.

W przypadku gdy podczas stosowania produktu leczniczego Meprelon dojdzie do szczególnego obciążenia organizmu (np. uraz, operacja, poród), może być konieczne przejściowe zwiększenie dawki produktu leczniczego.

W zależności od czasu trwania leczenia i dawki należy liczyć się z negatywnym wpływem produktu leczniczego na metabolizm wapnia. Dlatego zaleca się zapobieganie osteoporozie. Dotyczy to przede wszystkim osób z istniejącymi równocześnie czynnikami ryzyka, takimi jak obciążenie rodzinne, starszy wiek, okres pomenopauzalny, niewystarczające spożycie białka i wapnia, palenie dużej liczby papierosów, nadmierne spożycie alkoholu lub brak aktywności fizycznej. Zapobieganie polega na wystarczającym spożyciu wapnia i witaminy D oraz aktywności fizycznej. W przypadku już istniejącej osteoporozy należy dodatkowo brać pod uwagę stosowanie leków.

Przerwanie długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów należy dokonać poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. W przypadku nagłego odstawienia należy pamiętać o następujących rodzajach ryzyka: nasilenie lub nawrót choroby zasadniczej, ostra niewydolność kory nadnerczy (szczególnie w sytuacjach stresu, np. podczas zakażenia, po urazach, przy zwiększonym obciążeniu organizmu), „zespół odstawienia" steroidów. „Zespół odstawienia" steroidów może przebiegać z szerokim zakresem objawów przedmiotowych i podmiotowych. Do typowych objawów należą: gorączka, brak łaknienia, nudności, senność, złe samopoczucie, bóle stawów, łuszczenie się skóry, osłabienie, niedociśnienie tętnicze, zmniejszenie masy ciała.

U pacjentów leczonych glikokortykosteroidami niektóre choroby wirusowe (ospa wietrzna, odra) mogą mieć szczególnie ciężki przebieg, zwłaszcza u dzieci z upośledzeniem odporności oraz osób, które dotychczas nie chorowały na odrę lub ospę wietrzną. W przypadku kontaktu tych osób podczas stosowania produktu leczniczego Meprelon z osobami chorymi na odrę lub ospę wietrzną, w razie konieczności, należy natychmiast zastosować środki zapobiegawcze.

W przypadku niedoczynności tarczycy lub marskości wątroby, mogą być wystarczające względnie małe dawki lub może być konieczne zmniejszenie dawki. Należy zapewnić ścisły nadzór lekarski.

Dzieci
Po ogólnoustrojowym stosowaniu glikokortykosteroidów u wcześniaków zgłaszano początek kardiomiopatii przerostowej. U niemowląt otrzymujących ogólnoustrojowe leczenie glikokortykoidami struktura i funkcja mięśnia sercowego powinny być monitorowane za pomocą echokardiogramu.

U dzieci wskazanie do stosowania produktu leczniczego musi być dokładnie rozważone, ponieważ produkt leczniczy Meprelon ma działanie hamujące wzrost. Należy regularnie kontrolować wzrost podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Meprelon.

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe
Zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych, z których większość ustępowała po przerwaniu leczenia. Z tego względu konieczna jest odpowiednia obserwacja.

Przyjmowanie produktu leczniczego Meprelon może spowodować wystąpienie dodatnich wyników testów na obecność substancji dopingowych. Poza tym stosowanie produktu leczniczego Meprelon jako substancji dopingowej może stanowić zagrożenie dla zdrowia.

Wpływ na wyniki badań dodatkowych: może dojść do zmniejszenia reakcji skórnej w testach alergicznych.

Zaburzenia widzenia
Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze hamujące enzym CYP3A4, takie jak ketokonazol i itrakonazol: Działanie kortykosteroidów może być nasilone.
Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze

stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

Diltiazem: Stężenie metyloprednizolonu w osoczu może ulec zwiększeniu (z powodu zahamowania CYP3A4 i glikoproteiny P). W pierwszym okresie leczenia należy zatem prowadzić dokładną kontrolę lekarską. Może być konieczne dostosowanie dawki metyloprednizolonu.

Efedryna: Może nastąpić przyśpieszenie metabolizmu glikokortykosteroidów, co może zmniejszyć ich skuteczność.

Glikozydy nasercowe: Ze względu na niedobór potasu może dojść do zwiększenia ich działania.

Leki moczopędne i przeczyszczające: Nasilenie wydalania potasu.

Leki przeciwcukrzycowe: Osłabienie działania hipoglikemicznego tych leków.

Pochodne kumaryny: Osłabienie działania antykoagulacyjnego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, salicylany i indometacyna: Zwiększenie ryzyka wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające: Rozluźnienie mięśni może utrzymywać się dłużej.

Atropina i inne leki przeciwcholinergiczne: Może wystąpić dalsze zwiększenie ciśnienia śródgałkowego podczas równoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Meprelon.

Prazykwantel: Kortykosteroidy mogą spowodować zmniejszenie stężenia prazykwantelu we krwi.

Chlorochina, hydroksychlorochina, meflochina: Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia chorób mięśni lub chorób mięśnia sercowego.

Somatotropina: Może wystąpić osłabienie działania somatotropiny.

Protyrelina: Osłabione jest zwiększenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę (tyreotropiny, TSH) po podaniu protyreliny.

Estrogeny (np. doustne leki antykoncepcyjne): Działanie kortykosteroidu może być zwiększone.

Leki zobojętniające: U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, przyjmujących wodorotlenek glinu lub magnezu, może dojść do zmniejszenia dostępności biologicznej metyloprednizolonu.

Produkty lecznicze pobudzające CYP3A4, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, barbiturany, prymidon: Działanie kortykosteroidu jest zmniejszone.

Cyklosporyna: Następuje zwiększenie stężenia cyklosporyny we krwi. Przez to dochodzi do zwiększenia ryzyka napadów drgawek.

Inhibitory konwertazy angiotensyny: Występuje zwiększone ryzyko zaburzeń składu krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność
W badaniach na zwierzętach wykazano, że kortykosteroidy mają działanie upośledzające płodność (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Niektóre badania na zwierzętach wykazały, że duże dawki kortykosteroidów podawanych matce mogą powodować wady rozwojowe płodu. Nie wydaje się jednak, aby kortykosteroidy podawane kobietom w ciąży powodowały wady wrodzone u płodu.

Dopóki nie zostaną przeprowadzone odpowiednie badania dotyczące wpływu metyloprednizolonu na procesy rozrodcze u ludzi, produkt ten nie powinien być podawany kobietom ciężarnym, chyba że po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla matki i płodu.
Niektóre kortykosteroidy łatwo przenikają przez barierę łożyskową. W jednym retrospektywnym badaniu stwierdzono zwiększoną częstość występowania niskich mas urodzeniowych niemowląt urodzonych przez matki przyjmujące kortykosteroidy. U ludzi, ryzyko wystąpienia niskiej masy urodzeniowej wykazuje zależność od podawanej dawki. Ryzyko to może być zmniejszone poprzez podawanie mniejszych dawek kortykosteroidów.

Mimo, że noworodkowa niewydolność kory nadnerczy występuje rzadko u dzieci narażonych na działanie kortykosteroidów w życiu płodowym, noworodki urodzone przez matki, które otrzymywały duże dawki kortykosteroidów w trakcie ciąży, należy starannie obserwować i badać pod kątem niewydolności kory nadnerczy.

Jeśli w czasie ciąży istnieje potrzeba przerwania długotrwałego stosowania kortykosteroidów (patrz punkt 4.2), leczenie należy przerywać stopniowo. Jednak w niektórych sytuacjach (np. w przypadku terapii zastępczej w leczeniu niewydolności kory nadnerczy) może być konieczna kontynuacja terapii lub nawet zwiększenie dawki.

Działanie kortykosteroidów na przebieg porodu nie jest znane.

U niemowląt urodzonych przez matki leczone kortykosteroidami, przez dłuższy czas w okresie ciąży, obserwowano rozwój zaćmy.

Karmienie piersią
Kortykosteroidy przenikają do mleka matki. Kortykosteroidy, które przenikną do mleka matki, mogą hamować wzrost i wpływać na endogenne wytwarzanie glikokortykosteroidów u niemowląt karmionych piersią.

Produkt ten może być stosowany przez kobiety karmiące piersią, tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka u matki i niemowlęcia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Podczas leczenia produktem leczniczym Meprelon może dojść do wystąpienia niektórych działań niepożądanych, np. zmniejszenia ostrości widzenia (z powodu zaćmy lub zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego), zawrotów lub bólu głowy, które w rzadkich przypadkach mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały wymienione bez informacji o częstości ich występowania. Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Terapia substytucyjna
Małe ryzyko działań niepożądanych przy przestrzeganiu zalecanego dawkowania.

Farmakoterapia
W zależności od czasu trwania leczenia i dawki mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, poliglobulia, trombocytopenia, skłonność do trombocytozy.

Zaburzenia układu immunologicznego
Osłabienie układu immunologicznego, maskowanie zakażeń, nasilenie utajonych zakażeń, reakcje alergiczne.

Zaburzenia endokrynologiczne
Niedoczynność kory nadnerczy i wywołanie zespołu Cushinga (typowymi objawami są twarz księżycowata, otyłość tułowia i zaczerwienienie twarzy), „zespół odstawienia" steroidów (patrz punkt 4.4), zahamowanie wzrostu u dzieci, zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (brak krwawienia miesiączkowego, hirsutyzm, zaburzenia wzwodu), przełom w przebiegu guza chromochłonnego (*Pheochromocytoma crisis*).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza w związku ze stosowaniem metyloprednizolonu u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego (patrz punkt 4.4).
Lipomatoza nadtwardówkowa, nasierdzia lub śródpiersia.
Zatrzymanie sodu z powstawaniem obrzęków, zwiększone wydalanie potasu (uwaga: zaburzenia rytmu serca), zmniejszenie tolerancji glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia, nasilenie rozkładu białka.

Zaburzenia psychiczne
Depresja, drażliwość, zmiany osobowości, zmiany nastroju, euforia, zwiększenie napędu i apetytu, psychozy, zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego
Rzekomy guz mózgu (szczególnie u dzieci), pojawienie się objawów dotychczas nieobserwowanej padaczki i zwiększenie skłonności do wystąpienia drgawek w przebiegu istniejącej padaczki, zawroty głowy, bóle głowy.

Zaburzenia oka
Zaćma, szczególnie ze zmętnieniem podtorebkowym w części tylnej, jaskra, centralna retinopatia surowicza, nasilenie owrzodzenia rogówki, nasilenie zapalenia wywołanego przez wirusy, bakterie lub grzyby, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia serca
Nasilenie się zastoju w płucach w przebiegu niewydolności lewokomorowej, kardiomiopatia przerostowa u wcześniaków.

Zaburzenia naczyniowe
Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie ryzyka miażdżycy i zakrzepicy, zdarzenia zakrzepowe, zapalenie naczyń (także jako zespół odstawienny po długotrwałym leczeniu).

Zaburzenia żołądka i jelit
Wrzody żołądka lub jelit z ryzykiem perforacji (na przykład z zapaleniem otrzewnej), krwawienie z żołądka lub dwunastnicy, zapalenie trzustki, dolegliwości w nadbrzuszu, rozedma pęcherzykowa jelit (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rozstępy skórne, zanik skóry, teleangiektazje, zwiększona podatność naczyń włosowatych na uszkodzenie, wybroczyny, siniaki, nadmierne owłosienie, trądzik steroidowy, przedłużone gojenie się ran, zapalenie skóry wokół ust podobne do trądziku różowatego, zmiany pigmentacji skóry, reakcje nadwrażliwości, np. wysypka polekowa.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Osłabienie mięśni i zanik mięśni, w przypadku miastenii odwracalne zwiększenie osłabienia mięśni skutkujące wystąpieniem przełomu miastenicznego, wywołanie ostrej miopatii w przypadku równoczesnego podawania niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe (patrz również punkt 4.5), osteoporoza (występuje w zależności od dawki, jest możliwa nawet przy krótkotrwałym stosowaniu leku), w ciężkich przypadkach prowadząca do ryzyka złamań kości, jałowe martwice kości (np. głowy kości ramiennej i udowej), zerwanie ścięgna.
Uwaga: Po szybkim zmniejszeniu dawki po długotrwałym leczeniu mogą wystąpić takie dolegliwości, jak bóle mięśni i stawów.
U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy stwierdzano występowanie mięsaka Kaposiego.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Twardzinowy przełom nerkowy
Występowanie twardzinowego przełomu nerkowego różni się w poszczególnych podgrupach pacjentów. Największe ryzyko występuje u pacjentów z uogólnioną postacią twardziny układowej. Ryzyko jest najmniejsze u pacjentów z ograniczoną postacią twardziny układowej i z młodzieńczą postacią twardziny układowej.

Badania
Wzrost masy ciała.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji i Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania należy spodziewać się nasilenia się działań niepożądanych (patrz punkt 4.8), szczególnie dotyczących gruczołów dokrewnych, metabolizmu i gospodarki wodno-elektrolitowej. Antidotum na produkt leczniczy Meprelon nie jest znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB04

Metyloprednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Metyloprednizolon ma zależny od dawki wpływ na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działanie to jest niezbędne dla życia, polega na utrzymaniu homeostazy organizmu w spoczynku i po obciążeniu oraz regulowaniu aktywności układu immunologicznego.

W przypadku braku czynności lub niewydolności kory nadnerczy metyloprednizolon, podawany w dawkach fizjologicznych, może zastąpić endogenny hydrokortyzon. Wpływa on przy tym w stanie równowagi metabolicznej na przemianę węglowodanów, białek i lipidów. Pod względem siły działania 8 mg metyloprednizolonu odpowiada 40 mg hydrokortyzonu. Ze względu na to, że metyloprednizolon nie ma

praktycznie działania mineralokortykoidowego, podczas leczenia substytucyjnego w przypadku braku czynności kory nadnerczy należy dodatkowo podawać mineralokortykosteroid.

W leczeniu zespołu nadnerczowo-płciowego metyloprednizolon zastępuje kortyzol, którego brak wynika z wady enzymatycznej, i hamuje nadmierne wytwarzanie hormonu kortykotropowego w przysadce oraz androgenów w korze nadnerczy. Jeżeli defekt enzymatyczny obejmuje także syntezę mineralokortykosteroidu, musi on być dodatkowo podawany. W dawkach większych od dawek substytucyjnych metyloprednizolon ma szybkie działanie przeciwzapalne (przeciwwysiękowe i hamujące proliferację) i opóźnione działanie immunosupresyjne. Hamuje przy tym chemotaksję i aktywność komórek układu immunologicznego oraz uwalnianie i działanie mediatorów reakcji zapalenia i reakcji immunologicznych, np. enzymów lizosomalnych, prostaglandyn i leukotrienów. Przy zwężeniu oskrzeli zwiększa działanie beta-adrenomimetyków rozszerzających oskrzela (tzw. efekt permisywny).

Długotrwałe leczenie z użyciem dużych dawek prowadzi do zaniku układu immunologicznego i kory nadnerczy.

Hydrokortyzon ma działanie mineralokortykosteroidowe, które w pewnym stopniu występuje także w przypadku prednizonu, natomiast metyloprednizolon nie wykazuje praktycznie takiego działania. Dlatego nawet podczas stosowania produktu leczniczego Meprelon w dużych dawkach stężenia elektrolitów w surowicy krwi pozostają niezmienione, w zakresie wartości prawidłowych.

Przy zwężeniu dróg oddechowych działanie metyloprednizolonu polega zasadniczo na zahamowaniu procesów zapalnych, łagodzeniu lub zapobieganiu obrzękowi błony śluzowej, hamowaniu skurczu oskrzeli, hamowaniu, względnie ograniczeniu wytwarzania śluzu oraz obniżeniu lepkości śluzu.

Działania te wynikają z następujących mechanizmów: uszczelnienie naczyń, stabilizacja błon, normalizacja wrażliwości mięśni gładkich oskrzeli na beta-2-adrenomimetyki, obniżonej wskutek stałego stosowania, zahamowanie reakcji typu I od drugiego tygodnia leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po przyjęciu produktu leczniczego Meprelon maksymalne stężenia metyloprednizolonu w surowicy krwi występowały w ciągu 1,5 godziny. Okres półtrwania w surowicy krwi wynosi około 2 – 3 godzin. Stopień wiązania z białkami nie zależy od dawki i wynosi 77 %. Metyloprednizolon wiąże się tylko z albuminą, nie wiąże się z transkortyną.

Metyloprednizolon jest metabolizowany głównie w wątrobie, mniej niż 10 % podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity (związki 11-keto i 20-hydroksy) nie są czynne hormonalnie i są wydalane głównie przez nerki. W ciągu 10 godzin około 85 % podanej dawki jest wykrywane w moczu, a około 10 % w stolcu. W przypadkach pogorszenia czynności nerek nie dochodzi do zaburzeń metabolizmu metyloprednizolonu i dlatego nie ma konieczności modyfikowania dawki.

Czas działania jest dłuższy od okresu półtrwania w surowicy, wynosi przy stosowaniu w średnich dawkach od 12 do 36 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań przedklinicznych w połączeniu z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa uzyskanymi z badań klinicznych z okresu kilku lat oraz obserwacje po wprowadzeniu produktu do obrotu, potwierdzają bezpieczeństwo stosowania metyloprednizolonu w tabletkach jako silnego produktu przeciwzapalnego w leczeniu krótkotrwałych stanów zapalnych.

W oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa oraz badania toksyczności dawek wielokrotnych u myszy, szczurów, królików i psów po podaniu dożylnym, dootrzewnowym, podskórnym, domięśniowym i doustnym nie stwierdzono nieoczekiwanych zagrożeń. Działania toksyczne obserwowane w badaniach z podaniem dawek wielokrotnych były zgodne z oczekiwanymi w wyniku długotrwałej ekspozycji na egzogenne steroidy kory nadnerczy.

Potencjał rakotwórczy
Metyloprednizolonu nie oceniano formalnie w badaniach, dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego, przeprowadzonych u gryzoni. Zmienne wyniki uzyskiwano po zastosowaniu innych glikokortykosteroidów, badanych pod względem potencjalnego działania rakotwórczego u myszy i szczurów. Jednakże opublikowane dane wskazują, że kilka powiązanych glikokortykosteroidów, w tym budezonid, prednizolon i acetonid triamcynolonu, może zwiększać częstość występowania gruczolaków i nowotworów wątrobowokomórkowych, po podaniu doustnym w wodzie pitnej samcom szczura. Ten tumorogenny wpływ, występował w dawkach niższych niż typowe dawki kliniczne ustalone na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2).

Potencjał mutagenny
Metyloprednizolonu nie oceniano formalnie w badaniach dotyczących genotoksyczności. Jednakże metyloprednizolonu sulfonian, który jest strukturalnie podobny do metyloprednizolonu, nie wykazywał działania mutagennego po aktywacji metabolicznej lub bez aktywacji metabolicznej u *Salmonella typhimurium* w dawce od 250 do 2 000 µg/płytka lub w badaniu mutacji genetycznych in vitro, w komórkach ssaków z wykorzystaniem komórek jajnika chomika chińskiego w dawce od 2 000 do 10 000 µg/ml. Metyloprednizolonu suleptanian nie wywoływał nieplanowej syntezy DNA w pierwotnych hepatocytach szczura, w dawce od 5 do 1000 µg/ml. Ponadto w przeglądzie publikacji wykazano, że prednizolonu farnezylan (PNF), który jest strukturalnie podobny do metyloprednizolonu, nie wykazywał działania mutagennego po aktywacji metabolicznej lub bez aktywacji metabolicznej u *Salmonella typhimurium* i szczepów *Escherichia coli* w dawce od 312 do 5 000 µg/płytka. W linii komórkowej fibroblastów chomika chińskiego, PNF doprowadził do wzrostu częstości występowania strukturalnych aberracji chromosomowych, przy aktywacji metabolicznej w najwyższym badanym stężeniu 1 500 µg/ml.

Toksyczność reprodukcyjna
Przy podawaniu szczurom wykazano, że kortykosteroidy zmniejszają płodność. Samcom szczura podawano kortykosteron w dawkach 0,10 i 25 mg/kg mc./dobę drogą iniekcji podskórnej raz na dobę przez 6 tygodni oraz parowano je z samicami, którym nie podawano tej substancji. Po dniu 15 wysoką dawkę zmniejszono do 20 mg/kg mc./dobę. Zaobserwowano zmniejszenie ilości czopu kopulacyjnego, co mogłoby być wtórne do zmniejszenia masy dodatkowego gruczołu. Liczba implantacji i płodów żywych uległa zmniejszeniu.

Wykazano, że u wielu gatunków kortykosteroidy mają działanie teratogenne, gdy podawane są w takich samych dawkach jak u ludzi. W badaniach na zwierzętach dotyczących wpływu na reprodukcję wykazano, że glikokortykosteroidy, takie jak metyloprednizolon, powodują zwiększenie występowania wad rozwojowych (rozszczep podniebienia, zniekształcenia szkieletu), śmiertelność płodów (np. zwiększenie resorpcji) i opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Hypromeloza (typ 2910, 3 mPas)
Mannitol (suszony rozpyłowo)
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka hydrofobowa koloidalna
Dibehenian glicerolu
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Meprelon 4 mg
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Meprelon 8 mg
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Meprelon 16 mg
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający 10 tabletek w tekturowym pudełku.

Meprelon 4 mg tabletki
Wielkości opakowań: 20, 30, 50 i 100 tabletek.

Meprelon 8 mg tabletki
Wielkości opakowań: 30, 50 i 100 tabletek.

Meprelon 16 mg tabletki
Wielkości opakowań: 20, 30, 50 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17574 – Meprelon 4 mg tabletki
Pozwolenie nr 17580 – Meprelon 8 mg tabletki
Pozwolenie nr 17579 – Meprelon 16 mg tabletki

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 grudnia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO