ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕДРОЛ

(MEDROL)

Склад:

діюча речовина: метилпреднізолон;

1 таблетка містить метилпреднізолону 4 мг або 16 мг, або 32 мг;

допоміжні речовини: таблетки, що містять 4 мг метилпреднізолону, – лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; сахароза; кальцію стеарат;

таблетки, що містять 16 мг метилпреднізолону, – лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; сахароза; кальцію стеарат; олія мінеральна;

таблетки, що містять 32 мг метилпреднізолону, – лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; сахароза; кальцію стеарат; олія мінеральна.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 4 мг – білі таблетки напівовальної еліптичної форми з тисненням «MEDROL 4» на одному боці та хрестоподібною насічкою на іншому;

таблетки по 16 мг – білі опуклі таблетки еліптичної форми з тисненням «MEDROL 16» на одному боці та хрестоподібною насічкою на іншому;

таблетки по 32 мг – білі опуклі таблетки еліптичної форми з хрестоподібною насічкою на одному боці та маркуванням «UPJOHN 176» на іншому.

Хрестоподібна насічка на таблетках не є функціональною та не призначена для поділу таблетки.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування. Глюкокортикоїди. Код АТХ H02A B04.

Фармакологічні властивості.

Метилпреднізолон – це потужний протизапальний стероїд. Він має більш виражену протизапальну активність і меншу схильність до затримки натрію та води, ніж преднізолон. Відносна активність метилпреднізолону та гідрокортизону становить щонайменше чотири до одного.

Фармакодинаміка.

Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди проникають через клітинні мембрани і утворюють комплекси зі специфічними цитоплазматичними рецепторами. Потім ці комплекси проникають у клітинне ядро, зв'язуються з ДНК (хроматином), стимулюють транскрипцію мРНК і подальший синтез протеїнів різних ферментів, чим і пояснюється ефект при системному застосуванні глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему.

Вплив на запальний процес та імунну відповідь.

Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протиалергічними властивостями. Завдяки цим властивостям досягаються такі терапевтичні ефекти:

- зменшення кількості імуноактивних клітин поблизу вогнища запалення;
- зменшення вазодилатації;
- стабілізація лізосомальних мембран;
- інгібування фагоцитозу;
- зменшення продукції простагландинів і споріднених сполук.

Доза 4,4 мг метилпреднізолону ацетату (4 мг метилпреднізолону) чинить таку ж глюкокортикостероїдну (протизапальну) дію, що й 20 мг гідрокортизону. Метилпреднізолон чинить лише мінімальну мінералокортикоїдну дію (200 мг метилпреднізолону еквівалентні 1 мг дезоксикортикостерону).

Вплив на вуглеводний і білковий обмін.

Глюкокортикоїди чинять катаболічну дію відносно білків. Амінокислоти, що вивільняються, перетворюються у процесі глюконеогенезу у печінці у глюкозу і глікоген. Всмоктування глюкози у периферичних тканинах знижується, що може призвести до гіперглікемії і глюкозурії, особливо у хворих, схильних до цукрового діабету.

Вплив на жировий обмін.

Глюкокортикоїди чинять ліполітичну дію, що у першу чергу проявляється у тканинах кінцівок. Глюкокортикоїди також виявляють ліпогенетичну дію, що найбільш виражена у ділянці грудної клітки, шиї та голови. Все це призводить до перерозподілу жирових відкладень. Максимальна фармакологічна активність кортикостероїдів виявляється тоді, коли пікова концентрація у плазмі крові вже пройдена, тому вважається, що переважна більшість терапевтичних ефектів препаратів обумовлена у першу чергу модифікацією активності ферментів, а не прямою дією препарату.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика метилпреднізолону є лінійною незалежно від способу застосування.

Всмоктування.

Метилпреднізолон швидко всмоктується, і максимальна концентрація метилпреднізолону в плазмі у здорових добровольців досягається приблизно протягом 1,5–2,3 години (залежно від дози) після перорального прийому цього лікарського засобу. Абсолютна біодоступність метилпреднізолону у здорових добровольців після перорального застосування в цілому висока (82–89 %).

Розподіл.

Метилпреднізолон широко розподіляється в тканинах, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і виділяється в грудне молоко. Уявний об'єм розподілу метилпреднізолону становить приблизно 1,4 л/кг. Зв'язування метилпреднізолону з білками плазми у людини становить приблизно 77 %.

Метаболізм.

В організмі людини метилпреднізолон метаболізується в печінці до неактивних метаболітів. Основними метаболітами є 20-α-гідроксиметилпреднізолон і 20-β-гідроксиметилпреднізолон. Його метаболізм у печінці відбувається переважно за участю ферменту CYP3A4 (для переліку лікарських взаємодій, які базуються на метаболізмі, опосередкованому ферментами CYP3A, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метилпреднізолон, подібно багатьом субстратам CYP3A4, може також бути субстратом для транспортного білка Р-глікопротеїну родини АТФ-зв'язуючих касет (ABC), що впливає на його розподіл в тканинах і взаємодію з іншими лікарськими засобами.

Виведення.

Середній період напіввиведення метилпреднізолону становить від 1,8 до 5,2 години. Загальний кліренс – близько 5–6 мл/хв/кг.

Пацієнтам з нирковою недостатністю коригування дози не потрібне. Метилпреднізолон виводиться шляхом гемодіалізу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ендокринні захворювання.

Первинна і вторинна недостатність коркового шару надниркових залоз (при цьому препаратами першого ряду є гідрокортизон або кортизон; у разі необхідності синтетичні аналоги можна застосовувати у поєднанні з мінералокортикоїдами; одночасне застосування мінералокортикоїдів особливо важливе для лікування дітей раннього віку).

Вроджена гіперплазія надниркових залоз.

Негнійний тиреоїдит.

Гіперкальціємія при злоякісних пухлинах.

Неендокринні захворювання.

1. Ревматичні захворювання.

Як додаткова терапія для короткочасного застосування (для виведення хворого із гострого стану або при загостренні процесу) при таких захворюваннях:

· псоріатичний артрит;

· ревматоїдний артрит, включаючи ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може бути потрібною підтримуюча терапія низькими дозами);

· анкілозуючий спондиліт;

· гострий і підгострий бурсит;

· гострий неспецифічний тендосиновіт;

· гострий подагричний артрит;

· посттравматичний остеоартрит;

· синовіт при остеоартриті;

· епікондиліт.

2. Колагенози.

У період загострення або в окремих випадках як підтримуюча терапія при таких захворюваннях:

· системний червоний вовчак;

· системний дерматоміозит (поліміозит);

· гострий ревмокардит;

· ревматична поліміалгія при гігантоклітинному артеріїті.

3. Шкірні захворювання.

· Пухирчатка;

· бульозний герпетиформний дерматит;

· тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса – Джонсона);

· ексфоліативний дерматит;

· фунгоїдний мікоз;

· тяжкий псоріаз;

· тяжкий себорейний дерматит.

4. Алергічні стани.

Для лікування нижчезазначених тяжких та інвалідизуючих алергічних станів у разі неефективності стандартного лікування:

· сезонний або цілорічний алергічний риніт;

· сироваткова хвороба;

· бронхіальна астма;

· реакції гіперчутливості до лікарських засобів;

· контактний дерматит;

· атопічний дерматит.

5. Захворювання очей.

Тяжкі гострі і хронічні алергічні та запальні процеси з ураженням очей та придаткового апарату, такі як:

· алергічні крайові виразки рогівки;

· ураження очей, спричинене *Herpes zoster*;

· запалення переднього відділу ока;

· дифузний задній увеїт та хоріоїдит;

· симпатична офтальмія;

· алергічний кон’юнктивіт;

· кератит;

· хоріоретиніт;

· неврит зорового нерва;

· ірит та іридоцикліт.

6. Захворювання органів дихання.

· Симптоматичний саркоїдоз;

· синдром Лефлера, що не піддається терапії іншими методами;

· бериліоз;

· фульмінантний або дисемінований легеневий туберкульоз (застосовується у комбінації з

відповідною протитуберкульозною хіміотерапією);

· аспіраційний пневмоніт.

7. *Гематологічні захворювання.*

· Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура у дорослих;

· вторинна тромбоцитопенія у дорослих;

· набута (аутоімунна) гемолітична анемія;

· еритробластопенія (еритроцитарна анемія);

· вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія.

8. Онкологічні захворювання.

Як паліативна терапія при таких захворюваннях:

· лейкози і лімфоми у дорослих;

· гострий лейкоз у дітей.

9. Набряковий синдром.

Для індукції діурезу або усунення протеїнурії при нефротичному синдромі без уремії, ідіопатичного типу або зумовленому системним червоним вовчаком.

10. Захворювання травного тракту.

Для виведення хворого з критичного стану при таких захворюваннях:

· виразковий коліт;

· хвороба Крона.

11. Захворювання нервової системи.

· Розсіяний склероз у фазі загострення;

· набряк мозку, спричинений пухлиною мозку.

12. Захворювання інших органів і систем.

· Туберкульозний менінгіт з субарахноїдальним блоком або при загрозі розвитку блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією;

· трихінельоз з ураженням нервової системи або міокарда.

13. Трансплантація органів.

Протипоказання.

- Системні грибкові інфекції.

- Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена.

- Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату, зазначених у розділі «Склад».

Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому Р450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ферменту CYP3A4. CYP3A4 є домінуючим ферментом найбільш поширеного підвиду CYP у печінці дорослих людей. Він каталізує 6-β-гідроксилювання стероїдів, що є ключовим етапом I фази метаболізму як для ендогенних, так і для синтетичних кортикостероїдів. Багато інших сполук також є субстратами CYP3A4, деякі з них (як і інші лікарські засоби) змінюють метаболізм глюкокортикоїдів, індукуючи (підсилюючи активність) чи інгібуючи фермент CYP3A4.

Інгібітори CYP3A4 – лікарські засоби, що інгібують активність CYP3A4, як правило, знижують печінковий кліренс і підвищують плазмові концентрації лікарських засобів-субстратів CYP3A4, таких як метилпреднізолон. У присутності інгібітора CYP3A4, можливо, буде необхідно титрувати дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. До інгібіторів CYP3A4 належать грейпфрутовий сік; макролідний антибіотик тролеандоміцин; фармакокінетичний підсилювач кобіцистат.

Індуктори CYP3A4 – лікарські засоби, які стимулюють активність CYP3A4, як правило, підвищують печінковий кліренс, що призводить до зниження плазмових концентрацій лікарських засобів-субстратів CYP3A4. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів може бути потрібне збільшення дози метилпреднізолону для досягнення бажаного результату. До таких лікарських засобів належать антибактеріальний та протитуберкульозний засіб рифампіцин; протисудомні засоби фенобарбітал, фенітоїн.

Субстрати CYP3A4 – присутність іншого субстрату CYP3A4 може призводити до впливу на печінковий кліренс метилпреднізолону, при цьому необхідне відповідне коригування дози. Можливо, побічні реакції, пов’язані з застосуванням одного з таких лікарських засобів як монотерапії, будуть більш імовірними при їх одночасному застосуванні. До таких належать імунодепресанти: циклофосфамід, такролімус.

Результати взаємодії з іншими лікарськими засобами (які не є ферментами CYP3A4) – інші взаємодії та їх результати описано в таблиці нижче.

Перелік та опис найбільш частих та/або клінічно важливих взаємодій або результатів взаємодії метилпреднізолону з іншими лікарськими засобами.

Клас або вид лікарського засобу (лікарський засіб або субстанція)	Взаємодія/результат взаємодії
Антибактеріальний засіб ізоніазид	Інгібітор CYP3A4. Окрім того, метилпреднізолон потенціює підвищення швидкості ацетилювання та кліренсу ізоніазиду.
Антикоагулянти (для перорального застосування)	Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому застосуванні з кортикостероїдами. У зв'язку з цим необхідно ретельно стежити за показниками зсідання крові для підтримання бажаного рівня антикоагулянтної дії.
Протисудомний засіб карбамазепін	Індуктор CYP3A4 (і субстрат)
Антихолінергічні засоби (блокатори нервово-м'язової передачі)	Кортикостероїди можуть впливати на ефекти антихолінергічних засобів: - повідомлялося про випадки гострої міопатії при супутньому застосуванні кортикостероїдів у високих дозах і антихолінергічних засобів, що блокують нервово-м'язову передачу (див. розділ «Особливості застосування»); - повідомлялося про антагонізм до ефектів блокади нервово-м'язової передачі панкуронію і векуронію у пацієнтів, що застосовують кортикостероїди. Цю взаємодію можна очікувати для усіх конкурентних блокаторів нервово-м'язової передачі.
Антихолінестеразні засоби	Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс.
Антидіабетичні засоби	Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів.
Протиблювотні засоби: апрепітант, фосапрепітант Протигрибкові засоби: ітраконазол, кетаконазол Блокатори кальцієвих каналів: дилтіазем Контрацептивні засоби (для перорального застосування): етинілестрадіол/норетиндрон Макролідні антибіотики: кларитроміцин, еритроміцин	Інгібітори CYP3A4 (і субстрати)
Противірусні препарати – інгібітори ВІЛ-протеази	Інгібітори CYP3A4 (і субстрати): - інгібітори протеази, такі як індинавір і ритонавір, можуть призводити до збільшення концентрації кортикостероїдів в плазмі крові; - кортикостероїди можуть індукувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази, в результаті чого зменшуються їх концентрації в плазмі крові.
Інгібітор ароматази аміноглутетимід	Пригнічення кори надниркових залоз, спричинене аміноглутетимідом, може погіршувати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортикоїдом.

Імунодепресант циклоспорин	Інгібітор CYP3A4 (і субстрат): - при супутньому застосуванні циклоспорину з метилпреднізолоном відбувається взаємне інгібування метаболізму, внаслідок чого можуть збільшуватися плазмові концентрації одного з цих лікарських засобів або обох. У зв'язку з цим, можливо, що побічні явища, пов'язані з застосуванням одного з цих лікарських засобів як монотерапії, будуть більш ймовірними при їхньому одночасному застосуванні; - повідомлялося про розвиток судом на фоні одночасного застосування метилпреднізолону і циклоспорину.
Нестероїдний протизапальний засіб аспірин (ацетилсаліцилова кислота) у високих дозах	При супутньому застосуванні кортикостероїдів з НПЗП може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Метилпреднізолон може призводити до збільшення кліренсу аспірину, який застосовували у високих дозах. Це може спричинити зниження рівнів саліцилату в сироватці крові. Припинення застосування метилпреднізолону може призводити до підвищення рівнів саліцилату в сироватці крові, що може спричинити підвищення ризику токсичності саліцилату.
Препарати, що виводять калій	У разі застосування кортикостероїдів разом з препаратами, що виводять калій (таких як діуретики), пацієнти мають бути під пильним наглядом щодо можливого розвитку гіпокаліємії. Також існує підвищений ризик розвитку гіпокаліємії у разі застосування кортикостероїдів разом із амфотерицином В, ксантеном або β_2-агоністами.

Особливості застосування.

Імуносупресивні ефекти/підвищена сприйнятливість до інфекцій.

Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. При застосуванні кортикостероїдів може знижуватися резистентність до інфекцій та може спостерігатися нездатність організму локалізувати інфекцію. Інфекції, викликані будь-яким збудником, у тому числі вірусами, бактеріями, грибками, найпростішими чи гельмінтами в будь-якій частині організму, можуть бути пов'язані із застосуванням кортикостероїдів як монотерапії або в комбінації з іншими імунодепресантами, що впливають на клітинний імунітет, гуморальний імунітет або функцію нейтрофілів. Ці інфекції можуть бути легкими, але можуть бути і тяжкими, а в деяких випадках – летальними. При збільшенні дози кортикостероїдів частота розвитку інфекційних ускладнень збільшується.

Пацієнти, які приймають лікарські засоби, що пригнічують імунну систему, більш сприйнятливі до інфекцій, ніж здорові люди. Вітряна віспа і кір, наприклад, можуть мати більш серйозні або навіть летальні наслідки у неімунізованих дітей або дорослих, які приймають кортикостероїди.

Застосування живих або живих ослаблених вакцин пацієнтам, які отримують кортикостероїди в імуносупресивних дозах, протипоказане. Пацієнтам, які отримують кортикостероїди в імуносупресивних дозах, можна проводити вакцинацію, застосовуючи вбиті чи інактивовані вакцини, однак їхня відповідь на такі вакцини може бути ослабленою. Зазначені процедури імунізації можна проводити пацієнтам, які отримують кортикостероїди не в імуносупресивних

дозах.

Застосування кортикостероїдів при активному туберкульозі має обмежуватися випадками фульмінантного або дисемінованого туберкульозу та поєднуватися з відповідною протитуберкульозною терапією. Якщо кортикостероїди показані пацієнтам з латентним туберкульозом або з віражем туберкулінових проб, то лікування слід проводити під ретельним наглядом, оскільки можлива реактивація захворювання. Під час тривалої кортикостероїдної терапії таким пацієнтам необхідно отримувати хіміопрофілактичні препарати.

Повідомлялося про випадки саркоми Капоші у пацієнтів, які отримували терапію кортикостероїдами. У таких випадках припинення терапії кортикостероїдами може призвести до клінічної ремісії.

Не існує єдиної думки щодо ролі кортикостероїдів у терапії пацієнтів із септичним шоком. У ранніх дослідженнях повідомлялося як про позитивні, так і про негативні наслідки застосування кортикостероїдів у цій клінічній ситуації. Результати досліджень, що проводилися пізніше, свідчили про те, що кортикостероїди як додаткова терапія мали сприятливий вплив у пацієнтів із встановленим септичним шоком, в яких відзначалася недостатність надниркових залоз. Однак рутинне застосування цих препаратів пацієнтам із септичним шоком не рекомендується. За результатами систематичного огляду даних після коротких курсів високих доз кортикостероїдів таким пацієнтам був зроблений висновок про відсутність доказових даних на користь такого застосування цих препаратів. Однак за даними метааналізу та одного огляду було показано, що більш тривалі (5–11 днів) курси лікування кортикостероїдами у низьких дозах можуть обумовлювати зменшення летальності, особливо у пацієнтів із септичним шоком, які потребують вазопресорної терапії.

Вплив на імунну систему.

Можуть виникати алергічні реакції (наприклад ангіоневротичний набряк). У пацієнтів, які отримували терапію кортикостероїдами, рідко виникали шкірні реакції та анафілактичні/анафілактоїдні реакції; перед застосуванням кортикостероїдів слід вжити відповідних застережних заходів, особливо якщо у пацієнта в анамнезі спостерігалася алергія на будь-який лікарський засіб.

Лікарський засіб містить лактозу, отриману з коров’ячого молока. Пацієнтам з відомою або підозрюваною гіперчутливістю до білка коров’ячого молока, його складових або інших молочних продуктів слід бути обережними, оскільки препарат може містити мікроелементи молочних складових.

Вплив на ендокринну систему.

Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації.

Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркovозалозної системи (вторинна адренокортикальна недостатність). Ступінь і тривалість адренокортикальної недостатності варіюють у різних пацієнтів і залежать від дози, частоти, часу застосування, а також тривалості терапії глюкокортикоїдами. Цей ефект може бути мінімізований шляхом застосування альтернуючої терапії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При раптовій відміні глюкокортикоїдів може розвиватися гостра недостатність надниркових

залоз, що може призвести до летального наслідку.

Адренокортикальна недостатність, спричинена введенням препарату, може бути мінімізована шляхом поступового зниження дози. Цей тип відносної недостатності може утримуватися протягом місяців після відміни терапії; отже, якщо у цей період виникне будь-яка стресова ситуація, то гормональну терапію необхідно відновити. Оскільки можливий негативний вплив на секрецію мінералокортикоїдів, слід одночасно застосовувати мінералокортикоїди та/або вживати сіль.

Після різкого припинення застосування глюкокортикоїдів може також розвиватися синдром відміни стероїдів, на перший погляд не пов’язаний з недостатністю кори надниркових залоз. Симптомами такого синдрому є: анорексія, нудота, блювання, летаргія, головний біль, підвищення температури тіла, біль у суглобах, десквамація, міалгія, зменшення маси тіла і/або артеріальна гіпотензія. Вважається, що ці ефекти є наслідком раптової зміни концентрації глюкокортикоїдів, а не низьких рівнів кортикостероїдів.

Оскільки глюкокортикоїди можуть спричиняти чи посилювати синдром Кушинга, пацієнтам із хворобою Кушинга слід уникати їх застосування.

Відзначається більш виражений вплив кортикостероїдів на хворих із гіпотиреоїдизмом.

Періодичний тиреотоксичний параліч (ПТП) може виникати у пацієнтів з гіпертиреозом та гіпокаліємією, спричиненою застосуванням метилпреднізолону.

ПТП слід запідозрити у пацієнтів, які застосовують метилпреднізолон і мають ознаки або симптоми м’язової слабкості, особливо у пацієнтів з гіпертиреозом.

При підозрі на ПТП необхідний негайний контроль рів**ня калію в крові та пров**едення **відповідн**ої терапії для **відновлення нормального рівня калію в крові.**

Розлади метаболізму та харчування.

Кортикостероїди, включаючи метилпреднізолон, можуть збільшувати вміст глюкози у крові, погіршувати стан пацієнтів з наявним цукровим діабетом та обумовлювати схильність до цукрового діабету пацієнтів, які застосовують кортикостероїди довгостроково.

Психічні розлади.

При застосуванні кортикостероїдів можливе виникнення різноманітних психічних розладів: від ейфорії, безсоння, змін настрою, зміни особистості та тяжкої депресії до виражених психотичних маніфестацій. Крім того, на тлі прийому кортикостероїдів може посилюватися вже існуюча емоційна нестабільність і схильність до психотичних реакцій.

При застосуванні системних стероїдів можуть розвиватися потенційно тяжкі психічні побічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»). Симптоми зазвичай виникають протягом кількох днів чи тижнів з часу початку терапії. Більшість реакцій зникають після зменшення дози чи відміни препарату, хоча може бути необхідним спеціальне лікування. Повідомлялося про виникнення реакцій з боку психіки при відміні кортикостероїдів; їхня частота невідома. Пацієнтам та особам, які за ними доглядають, слід рекомендувати звертатися до лікаря, якщо у пацієнта розвиваються будь-які розлади з боку психіки, особливо якщо є підозри на розвиток депресивного настрою або виникнення суїцидальних думок. Пацієнти та особи, які за ними доглядають, повинні проявляти пильність щодо можливих психічних розладів, які можуть виникнути під час застосування або одразу після поступового зниження дози чи відміни

системних стероїдів.

Збільшення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації показано пацієнтам, які приймають кортикостероїди та піддаються впливу незвичної стресової ситуації.

Розлади з боку нервової системи.

Пацієнтам із судомами, а також із міастенією гравіс слід застосовувати кортикостероїди з обережністю (див. відомості про міопатію у підрозділі «Розлади з боку опорно-рухового апарату» цього ж розділу).

Хоча у контрольованих клінічних дослідженнях була встановлена ефективність кортикостероїдів щодо прискорення усунення загострення розсіяного склерозу, вони не продемонстрували впливу кортикостероїдів на кінцевий результат або природний перебіг цього захворювання. Згідно з результатами цих досліджень для досягнення значного ефекту потрібно застосовувати відносно високі дози кортикостероїдів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Надходили повідомлення про виникнення епідурального ліпоматозу у пацієнтів, які застосовують кортикостероїди, зазвичай при їх тривалому прийомі у високих дозах.

Розлади з боку органів зору.

При системному і місцевому застосуванні кортикостероїдів можливі повідомлення про порушення зору. При наявності таких симптомів, як затуманений зір або інші порушення зору, слід розглянути можливість направлення пацієнта до офтальмолога для виявлення можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому або таку рідкісну хворобу, як центральна серозна хоріоретинопатія, про виникнення яких повідомлялося після застосування системних і місцевих кортикостероїдів. Центральна серозна хоріоретинопатія може призвести до відшарування сітківки ока.

При ураженні очей, спричиненому вірусом простого герпесу, кортикостероїди слід застосовувати з обережністю, оскільки при цьому можлива перфорація рогівки. При тривалому застосуванні кортикостероїдів може розвинутися задня субкапсулярна катаракта і ядерна катаракта (особливо у дітей), екзофтальм чи підвищення внутрішньоочного тиску, що може призвести до глаукоми з можливим ураженням зорового нерва. У пацієнтів, які застосовують глюкокортикоїди, зростає ймовірність розвитку вторинних інфекцій ока, спричинених грибами і вірусами.

Застосування кортикостероїдів було пов’язане з розвитком центральної серозної хоріоретинопатії, яка може призводити до відшарування сітківки.

Розлади з боку серця.

Побічні реакції, пов’язані із застосуванням глюкокортикоїдів, з боку серцево-судинної системи, такі як розвиток дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, можуть викликати схильність пацієнтів з уже існуючими факторами ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи до розвитку додаткових серцево-судинних ефектів, якщо застосовувати їх у високих дозах і тривалими курсами. У зв’язку з цим кортикостероїди слід розсудливо застосовувати таким пацієнтам, а також зважати на модифікацію факторів ризику і у разі необхідності додатково моніторити серцеву діяльність. Низькі дози та альтернуюча терапія можуть знизити частоту виникнення ускладнень при проведенні терапії кортикостероїдами.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю системні кортикостероїди слід застосовувати з обережністю та лише у разі нагальної потреби.

Розлади з боку судин.

Повідомлялося про випадки тромбозу, у тому числі венозної тромбоемболії, при застосуванні кортикостероїдів. Тому слід дотримуватись обережності при призначенні кортикостероїдів пацієнтам, які мають тромбоемболічні розлади або можуть бути схильні до них.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти розвиток гострого панкреатиту.

Не існує єдиної думки з приводу того, що саме кортикостероїди спричиняють розвиток пептичної виразки шлунка у ході терапії. Однак глюкокортикоїдна терапія може маскувати симптоми пептичної виразки, тому можливе виникнення перфорації або кровотечі без вираженого больового синдрому. Терапія глюкокортикоїдами може маскувати перитоніт або інші ознаки або симптоми, що асоціюються із порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту, такі як перфорація, обструкція або панкреатит. У комбінації з НПЗП ризик розвитку шлунково-кишкових виразок підвищується.

Кортикостероїди слід призначати з обережністю при неспецифічному виразковому коліті, якщо є ризик перфорації, утворення абсцесу або іншої гнійної інфекції; при дивертикуліті; у разі нещодавно накладених кишкових анастомозів; при активній або латентній пептичній виразці.

Розлади з боку гепатобіліарної системи.

Повідомлялося про гепатобіліарні розлади, які мали оборотний характер після відміни препарату. Отже, належний моніторинг є необхідним.

Розлади з боку опорно-рухового апарату.

Повідомлялося про випадки гострої міопатії при застосуванні кортикостероїдів у високих дозах, що найчастіше зустрічалися у пацієнтів з розладами нейром’язової передачі (наприклад міастенією гравіс) або у пацієнтів, які отримують супутню терапію антихолінергічними засобами, такими як препарати, що блокують нервово-м’язову передачу (наприклад панкуроній). Ця гостра міопатія – генералізована, може вражати м’язи очей та дихальні м’язи і може призводити до тетрапарезу. Можливе підвищення рівня креатинкінази. Для покращання клінічного стану або одужання після припинення застосування кортикостероїдів може бути потрібно від кількох тижнів до кількох років.

Остеопороз є поширеним (але рідко діагностованим) побічним ефектом, асоційованим із тривалим застосуванням високих доз глюкокортикоїдів.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи.

Застосовувати з обережністю пацієнтам з системною склеродермією, оскільки спостерігалося збільшення кількості випадків виникнення склеродермічного ниркового кризу при застосуванні кортикостероїдів, у тому числі метилпреднізолону. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із нирковою недостатністю. *Дослідження.*

Застосування гідрокортизону або кортизону в середніх і високих дозах може спричинити підвищення артеріального тиску, затримку солей і води та збільшення екскреції калію. Вірогідність виникнення таких ефектів нижча при застосуванні синтетичних похідних цих препаратів, окрім випадків, коли застосовуються високі дози. Може бути необхідним призначення дієти з обмеженням споживання солі і прийом калієвих харчових добавок. Усі кортикостероїди підвищують екскрецію кальцію.

Травми, отруєння і ускладнення процедур.

Системні кортикостероїди не показані і тому не мають застосовуватись для лікування черепно-мозкових травм. Багатоцентрове дослідження виявило збільшення смертності через 2 тижні і через 6 місяців після травми у пацієнтів, які приймали метилпреднізолон, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Причинно-наслідкового зв'язку з лікуванням метилпреднізолоном не встановлено.

Інші.

Оскільки ускладнення при лікуванні глюкокортикоїдами залежать від величини дози препарату і тривалості терапії, у кожному випадку слід проводити ретельну оцінку співвідношення користі від застосування препарату і потенційного ризику при визначенні як дози і тривалості лікування, так і вибору режиму застосування – щоденного чи переривчастим курсом.

При проведенні лікування кортикостероїдами слід призначати найнижчу можливу дозу, що забезпечує достатній терапевтичний ефект, і коли стає можливим зниження дози, то це зниження слід проводити поступово.

Вважається, що при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A, у тому числі препаратами, які містять кобіцистат, підвищується ризик виникнення системних побічних ефектів. Такої комбінації слід уникати, якщо тільки користь не перевищує підвищений ризик виникнення системних побічних реакцій при застосуванні кортикостероїдів; у таких випадках необхідно здійснювати нагляд за пацієнтами щодо розвитку системних побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням кортикостероїдів.

Аспірин і нестероїдні протизапальні препарати необхідно з обережністю застосовувати у комбінації з кортикостероїдами.

Після застосування системних кортикостероїдів повідомлялося про розвиток феохромоцитомного кризу, який може призводити до летального наслідку. Пацієнтам із підозрюваною або встановленою феохромоцитомою кортикостероїди слід призначати лише після відповідної оцінки співвідношення ризик/користь.

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про синдром лізису пухлини (СЛП) у пацієнтів з злоякісними новоутвореннями, включаючи гематологічні злоякісні новоутворення та тверді пухлини, після застосування системних кортикостероїдів окремо або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами. Необхідно уважно стежити за станом пацієнтів з високим ризиком виникнення СЛП, таких як пацієнти з пухлинами з високою швидкістю проліферації, великим пухлинним навантаженням та високою чутливістю до цитотоксичних засобів, та застосовувати належні запобіжні заходи.

Препарат містить лактози моногідрат, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або синдромом

глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Препарат містить сахарозу, тому пацієнтам із встановленою непереносимістю деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Результати деяких досліджень на тваринах продемонстрували, що введення самкам кортикостероїдів у високих дозах може призводити до виникнення вад розвитку плода. Хоча немає доказів того, що кортикостероїди обумовлюють виникнення вроджених вад розвитку при застосуванні вагітними жінками, результати досліджень при лікуванні вагітних не повністю виключають ураження плода.

Оскільки адекватних досліджень впливу метилпреднізолону на репродуктивну функцію людини не проводилося, цей лікарський засіб слід призначати при вагітності лише після ретельного оцінювання співвідношення ризик/користь для матері та плода.

Деякі кортикостероїди легко проникають через плацентарний бар'єр. В одному ретроспективному дослідженні відмічалося збільшення частоти випадків низької маси тіла у новонароджених, матері яких приймали кортикостероїди. Було виявлено, що у людей ризик народження з низькою вагою є дозозалежним і може бути мінімізований шляхом застосування нижчих доз кортикостероїдів. Немовлята, матері яких у період вагітності отримували досить високі дози кортикостероїдів, повинні знаходитися під ретельним наглядом для виявлення ознак недостатності кори надниркових залоз, хоча ця недостатність у новонароджених, які зазнавали дії кортикостероїдів внутрішньоутробно, відзначається рідко.

Вплив кортикостероїдів на перебіг і результат пологів невідомий.

У немовлят, матері яких у період вагітності отримували довготривале лікування кортикостероїдами, спостерігалися випадки виникнення катаракти.

Період годування груддю.

Кортикостероїди проникають у грудне молоко та можуть пригнічувати ріст і впливати на ендогенну продукцію глюкокортикоїдів у немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Цей лікарський засіб слід застосовувати жінкам, які годують груддю, лише після ретельного оцінювання співвідношення ризик/користь для матері та немовляти.

Фертильність.

Доведено, що кортикостероїди знижують фертильність при введенні щурам, однак даних цих досліджень недостатньо.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив кортикостероїдів на швидкість реакції при керуванні автотранспортом та/або роботі з

іншими механізмами не був систематично оцінений. Під час лікування кортикостероїдами можливе виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, вертиго, порушення з боку зору, втома. У цьому випадку пацієнтам не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Хрестоподібна насічка на таблетках не є функціональною та не призначена для поділу таблетки.

Початкова доза лікарського засобу може варіювати залежно від показань. При менш тяжких захворюваннях зазвичай бувають достатніми нижчі дози, хоча окремим пацієнтам можуть бути потрібні і вищі початкові дози. Терапія високими дозами може бути застосована при таких клінічних ситуаціях, як набряк мозку (200–1000 мг/добу), трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу) та розсіяний склероз. У лікуванні розсіяного склерозу у фазі загострення пероральне застосування метилпреднізолону по 500 мг/добу протягом 5 днів або по 1000 мг/добу протягом 3 днів є ефективним. Якщо через належний період часу задовільного клінічного ефекту не досягнуто, терапію таблетками метилпреднізолону слід відмінити та призначити пацієнту альтернативну терапію. Якщо після тривалої терапії препарат потрібно відмінити, то рекомендується проводити це поступово, а не раптово.

Після досягнення задовільного ефекту, слід підібрати індивідуальну підтримуючу дозу шляхом поступового зменшення початкової дози через певні проміжки часу до найнижчої дози, яка дасть змогу підтримувати досягнутий клінічний ефект. Слід пам’ятати, що необхідний постійний контроль дозування препарату. До ситуацій, за яких може виникнути потреба коригування дози препарату, належать: зміни клінічного стану, зумовлені настанням ремісії або загостренням захворювання; індивідуальна відповідь пацієнта на препарат; вплив на пацієнта стресових ситуацій, що прямо не пов’язані з основним захворюванням, на яке спрямована терапія. В останньому випадку може виникнути необхідність збільшити дозу метилпреднізолону на певний період часу, залежно від стану пацієнта.

Слід підкреслити, що потрібна доза може варіювати і її слід підбирати індивідуально, залежно від характеру захворювання та реакції пацієнта на терапію.

АЛЬТЕРНУЮЧА ТЕРАПІЯ (АТ)

Альтернуюча терапія – це такий режим дозування кортикостероїдів, при якому подвоєна добова доза кортикостероїду призначається через день, уранці. Метою такого виду терапії є досягнення у пацієнта, який потребує тривалої терапії, максимальних переваг застосування кортикостероїдів при зведенні до мінімуму деяких небажаних ефектів, включаючи пригнічення гіпофізарно-надниркової системи, кушингоїдний стан, синдром відміни кортикостероїдів і пригнічення росту у дітей.

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці.

Слід ретельно стежити за особливостями розвитку і росту немовлят та дітей при застосуванні у них тривалої терапії кортикостероїдами.

У дітей, які отримують глюкокортикоїди щоденно протягом тривалого часу по декілька разів на добу, може відмічатися затримка росту. Такий режим дозування слід використовувати тільки за найбільш нагальними показаннями. Застосування альтернуючої терапії, як правило, дає змогу уникнути цього побічного ефекту або звести його до мінімуму (див. розділ «Спосіб застосування та дози. Альтернуюча терапія»).

Немовлята і діти, які отримують тривалу терапію кортикостероїдами, мають особливий ризик підвищення внутрішньочерепного тиску.

Високі дози кортикостероїдів можуть спричинити панкреатит у дітей.

Передозування.

Не зареєстровано клінічного синдрому гострого передозування кортикостероїдами. Повідомлення про гостру токсичність та/чи смерть після передозування кортикостероїдами надходили рідко. Специфічного антидоту у разі передозування не існує; проводиться підтримуюче та симптоматичне лікування. Метилпреднізолон піддається діалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції, пов’язані з лікуванням, зазначено нижче за класами систем органів MedDRA та частотою. Частота побічних реакцій відображена як: часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); невідомо (частоту не можна встановити за наявними даними).

Інфекції та паразитарні захворювання: часто: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів); невідомо: опортуністичні інфекції, рецидив латентного туберкульозу, перитоніт[†].

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: невідомо: лейкоцитоз.

Розлади з боку імунної системи: невідомо: гіперчутливість до лікарського засобу, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція.

Розлади з боку ендокринної системи: часто: кушингоїдний синдром; невідомо: пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невстановлені (включаючи цисти та поліпи): невідомо: саркома Капоші.

Метаболічні та аліментарні розлади: часто: затримка натрію, затримка рідини в організмі; невідомо: метаболічний ацидоз, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні (або пероральних протидіабетичних засобах при цукровому діабеті), ліпоматоз, підвищений апетит (що може призвести до збільшення маси тіла), епідуральний ліпоматоз.

Психічні розлади: часто: афективний розлад (у тому числі депресивний настрій та ейфорійний настрій); невідомо: психози (у тому числі манія, марення, галюцинації та шизофренія),

психотична поведінка, афективні розлади (включаючи афективну лабільність, психологічну залежність, суїцидальне мислення), психічний розлад, зміни особистості, сплутаність свідомості, тривожність, перепади настрою, патологічна поведінка, безсоння, дратівливість.

Розлади з боку нервової системи: невідомо: підвищення внутрішньочерепного тиску (з набряком диску зорового нерва (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія)), судоми, амнезія, когнітивний розлад, запаморочення, головний біль.

Розлади з боку органів зору: рідко: затуманений зір (див. розділ «Особливості застосування»); часто: катаракта; невідомо: глаукома, екзофтальм, потоншення склери та рогівки, хоріоретинопатія.

Розлади з боку органів слуху та рівноваги: невідомо: вертиго.

Розлади з боку серця: невідомо: застійна серцева недостатність (у пацієнтів зі схильністю до цього), розрив міокарда в ділянці перенесеного інфаркту міокарда.

Розлади з боку судин: часто: артеріальна гіпертензія; невідомо: артеріальна гіпотензія, артеріальна емболія, тромботичні явища, припливи.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: невідомо: легенева емболія, гикавка.

Розлади з боку травного тракту: часто: пептична виразка (з можливою перфорацією та кровотечею); невідомо: перфорація кишечнику, шлункова кровотеча, панкреатит, виразковий езофагіт, езофагіт, здуття живота, біль у животі, діарея, диспепсія, нудота.

Розлади з боку гепатобіліарної системи: невідомо: підвищення рівнів печінкових ферментів (наприклад аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази).

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: часто: атрофія шкіри, акне; невідомо: ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, екхімоз, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висипання, свербіж, кропив’янка, телеангіоектазії.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: м’язова слабкість, затримка росту; невідомо: міалгія, міопатія, атрофія м’язів, остеопороз, остеонекроз, патологічні переломи, нейропатична артропатія, артралгія.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз: невідомо: нерегулярні менструації.

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто: порушення загоєння ран; невідомо: периферичний набряк, втомлюваність, загальне нездужання, симптоми синдрому відміни (занадто раптове зниження дози кортикостероїдів після тривалого застосування може призвести до гострої недостатності кори надниркових залоз, артеріальної гіпотензії та летального наслідку) (див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження: часто: зниження рівня калію в крові; невідомо: підвищення внутрішньоочного тиску, зниження толерантності до вуглеводів, підвищення рівня кальцію в сечі, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня сечовини в крові, пригнічення реакцій при проведенні шкірних тестів*.

Травми, отруєння і ускладнення процедур: невідомо: розрив сухожилля (зокрема ахіллового сухожилля), компресійний перелом хребта.

† Перитоніт може бути первинною головною ознакою або симптомом розладів шлунково-кишкового тракту, таких як перфорація, обструкція або панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

* Назва терміну не належить до класифікації MedDRA.

Частота передбачуваних побічних реакцій, що асоціювалися із застосуванням кортикостероїдів, включаючи гіпоталамо-пітуїтарно-адреналову супресію, корелює з відносною активністю лікарського засобу, дозуванням, часом прийому та тривалістю терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua».

Термін придатності.

Для таблеток, що містять 4 мг метилпреднізолону – 3 роки; для таблеток, що містять 16 мг метилпреднізолону – 5 років; для таблеток, що містять 32 мг метилпреднізолону – 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 4 мг: по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці;

таблетки по 16 мг: по 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці;

таблетки по 32 мг: по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Італія С.р.л./

Pfizer Italia S.r.l.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Локаліта Маріно дель Тронто – 63100 Асколі Пісено (АП), Італія**/**

Localita Marino del Tronto – 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy.