ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Метилпреднізолон-ФС

(Methylprednisolone-PS)

Склад:

діюча речовина: метилпреднізолон;

1 таблетка містить: метилпреднізолону 4 мг або 8 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, з плоскою поверхнею, круглої форми з фаскою, з хрестом з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування. Глюкокортикоїди. Метилпреднізолон. 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, які 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 проявляють 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 осередку запалення;

- зменшення вазодилатації;

- стабілізація лізосомальних мембран;

- інгібування фагоцитозу;

- зменшення продукції простагландинів та 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 проявляють 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 в першу чергу проявляється на тканинах кінцівок. Глюкокортикоїди також виявляють ліпогенетичну дію, що найбільш виражена у ділянці грудної клітки, шиї та голови, що призводить до перерозподілу жирових відкладень.

Максимальна фармакологічна активність кортикостероїдів виявляється тоді, коли пікові концентрації у плазмі крові вже пройдені, тому вважається, що переважна більшість терапевтичних ефектів лікарських засобів зумовлена у першу чергу модифікацією активності ферментів, а не прямою дією лікарського засобу.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика метилпреднізолону є лінійною незалежно від способу застосування.

Всмоктування.

Абсолютна біодоступність метилпреднізолону у здорових людей після перорального застосування в цілому висока (82-89 %).

Після прийому внутрішньо метилпреднізолон швидко всмоктується і максимальна концентрація метилпреднізолону у плазмі крові досягається приблизно протягом 1,5-2,3 години (залежно від

дози) після перорального прийому цього лікарського засобу здоровими людьми.

Розподіл.

Метилпреднізолон широко розподіляється у тканинах, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і проникає у грудне молоко.

Зв'язування метилпреднізолону з білками плазми крові у людей становить приблизно 77 %.

Уявний об'єм розподілу метилпреднізолону становить приблизно 1,4 л/кг.

Метаболізм.

Метилпреднізолон метаболізується переважно у печінці до неактивних метаболітів.

Основні метаболіти – 20-α-гідроксиметилпреднізолон та 20-β-гідроксиметилпреднізолон.

Його метаболізм у печінці відбувається переважно з участю ізоферменту CYP3A4 (для переліку лікарських взаємодій, які базуються на метаболізмі, опосередкованому ізоферментами 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 у тканинах і взаємодію з іншими лікарськими засобами.

Виведення.

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

Пацієнтам із нирковою недостатністю коригування дози не потрібне.

Метилпреднізолон виводиться шляхом гемодіалізу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ендокринні захворювання.

Первинна та 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.

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.

Колагенози.

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

- системний червоний вовчак;

- гострий ревмокардит;

- системний дерматоміозит (поліміозит);

- ревматична поліміалгія при гігантоклітинному артеріїті.

Захворювання шкіри.

- Пухирчатка;

- бульозний герпетиформний дерматит;

- тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона);

- фунгоїдний мікоз;

- тяжкі форми псоріазу;

- ексфоліативний дерматит;

- тяжкий себорейний дерматит.

Алергічні стани.

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

- бронхіальна астма;

- контактний дерматит;

- дерматит атопічний;

- реакції гіперчутливості до лікарських засобів;

- сироваткова хвороба;

- сезонний або цілорічний алергічний риніт.

Захворювання очей.

Тяжкі гострі, хронічні алергічні і 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;

- ірит та іридоцикліт;

- неврит зорового нерва.

Захворювання органів дихання.

- Симптоматичний саркоїдоз;

- синдром Лефлера, який не піддається терапії іншими методами;

- бериліоз;

- фульмінантний або дисемінований легеневий туберкульоз (застосовувати у комбінації з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією);

- аспіраційний пневмоніт.

Гематологічні захворювання.

- Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура у дорослих;

- вторинна тромбоцитопенія у дорослих;

- набута (аутоімунна) гемолітична анемія;

- еритробластопенія (еритроцитарна анемія);

- вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія.

Онкологічні захворювання.

Як паліативна терапія при таких захворюваннях:

- лейкози та лімфоми у дорослих;

- гострий лейкоз у дітей.

Набряковий синдром.

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

Захворювання травного тракту.

Для виведення хворого з критичного стану при таких захворюваннях:

- виразковий коліт;

- хвороба Крона.

Захворювання нервової системи.

- Розсіяний склероз у фазі загострення;

- набряк мозку, спричинений пухлиною мозку.

Захворювання інших органів та систем.

- Туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі розвитку блоку, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією;

- трихінельоз з ураженням нервової системи або міокарда.

Трансплантація органів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метилпреднізолону або до інших компонентів лікарського засобу;

- системні інфекції у випадках, коли специфічну протимікробну терапію не призначали;

- системні грибкові інфекції.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому Р450 (CYP), метаболізується переважно з участю ізоферменту CYP3A4, який 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 (посилюючи активність) або інгібуючи ізофермент 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 відносяться: грейпфрутовий сік, макролідні антибіотики (тролеандоміцин), фармакокінетичний підсилювач кобіцистат.

Індуктори CYP3A4 – лікарські засоби, що стимулюють активність CYP3A4, як правило, підвищують печінковий кліренс та знижують плазмові концентрації лікарських засобів**-** субстратів CYP3A4. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів може знадобитися збільшення дози метилпреднізолону для досягнення бажаного результату.

До таких лікарських засобів відноситься антибактеріальний та протитуберкульозний засіб рифампіцин та протисудомні засоби фенітоїн і фенобарбітал.

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 із застосуванням одного з таких лікарських засобів у якості монотерапії, будуть більш імовірними при їх одночасному застосуванні. До таких відносяться імунодепресанти: циклофосфамід, такролімус.

Результати взаємодії з іншими лікарськими засобами (які не є ізоферментами CYP3A4).

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 та субстрат CYP3A4.

Антихолінергічні засоби (блокатори нервово-м’язової передачі).

Кортикостероїди можуть впливати на ефекти антихолінергічних засобів:

- повідомляли про випадки гострої міопатії при супутньому застосуванні кортикостероїдів у високих дозах і антихолінергічних засобів, що блокують нервово-м’язову передачу (див. розділ «Особливості застосування»);

- повідомляли про антагонізм до ефектів блокади нервово-м’язової передачі панкуронію і векуронію у пацієнтів, які застосовують кортикостероїди. Цю взаємодію можна очікувати для всіх конкурентних блокаторів нервово-м’язової передачі.

Антихолінестеразні засоби.

Кортикостероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс.

Антидіабетичні лікарські засоби.

Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів.

Протиблювальні засоби: апрепітант, фосапрепітант. Інгібітори та субстрати CYP3A4.

Протигрибкові засоби: ітраконазол, кетоконазол. Інгібітори та субстрати CYP3A4.

Блокатори кальцієвих каналів: дилтіазем. Інгібітори та субстрати CYP3A4.

Макролідні антибіотики: кларитроміцин, еритроміцин. Інгібітори та субстрати CYP3A4.

Контрацептивні засоби (для перорального застосування): етинілестрадіол/норетиндрон. Інгібітори та субстрати CYP3A4.

Противірусні препарати – інгібітори ВІЛ-протеази. Інгібітори та субстрати CYP3A4:

- інгібітори протеази, такі як індинавір та ритонавір, можуть призводити до збільшення концентрацій кортикостероїдів у плазмі крові;

- кортикостероїди можуть індукувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази, в результаті чого зменшуються їх концентрації у плазмі крові.

Інгібітори ароматази – аміноглутетимід.

Пригнічення кори надниркових залоз, спричинене аміноглутетимідом, може погіршувати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортикоїдом.

Імунодепресанти: циклоспорин.

Інгібітори та субстрати CYP3A4:

- при одночасному застосуванні метилпреднізолону та циклоспорину зафіксовано випадки виникнення судом;

- при одночасному застосуванні цих лікарських засобів відбувається взаємне інгібування метаболізму, внаслідок чого можуть збільшуватися плазмові концентрації одного із цих лікарських засобів або обох. У зв’язку з цим, можливо, що побічні реакції, пов’язані із застосуванням кожного з цих лікарських засобів як монотерапії, при їх одночасному застосуванні можуть бути більш імовірні.

Нестероїдний протизапальний засіб аспірин (ацетилсаліцилова кислота) у високих дозах.

Застосування метилпреднізолону разом з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами може підвищувати вірогідність виразкового ураження слизової оболонки шлунка та збільшувати ризик шлунково-кишкових кровотеч.

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.

Лікарські засоби, що виводять калій.

У випадку застосування кортикостероїдів разом із лікарськими засобами, що виводять калій (таких як діуретики), пацієнти мають бути під пильним наглядом щодо можливого розвитку гіпокаліємії. Також існує підвищений ризик розвитку гіпокаліємії у випадку застосування кортикостероїдів разом з амфотерицином В, ксантеном або β_2-антагоністами.

Особливості застосування.

Імуносупресивні ефекти/підвищена сприйнятливість до інфекцій.

Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на тлі кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. При застосуванні кортикостероїдів може знижуватися резистентність до інфекцій та спостерігатися нездатність організму локалізувати інфекцію.

Інфекції, спричинені будь-яким збудником, у тому числі бактеріями, грибками, вірусами, найпростішими або гельмінтами з будь-якою локалізацією в організмі, можуть виникати на тлі застосування кортикостероїдів у якості монотерапії чи у поєднанні з іншими імуносупресивними засобами, що впливають на стан клітинного і гуморального імунітету та функцію нейтрофілів.

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 сприятливі 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 або інактивовані вакцини, однак їх 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 слід призначати лише у випадках фульмінантного або дисемінованого туберкульозу, коли кортикостероїди необхідно застосовувати у поєднанні з відповідною протитуберкульозною терапією.

Якщо кортикостероїди показані пацієнтам з латентним туберкульозом або в період віражу туберкулінових проб, лікування слід проводити під ретельним наглядом лікаря, оскільки можлива реактивація процесу. Під час тривалої кортикостероїдної терапії таким пацієнтам необхідно отримувати хіміопрофілактичні лікарські засоби.

Повідомляли 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 дослідженнях, що проводили раніше, повідомляли як про позитивні, так і про негативні наслідки застосування кортикостероїдів у цій клінічній ситуації. Результати досліджень, що проводили пізніше, свідчили, що кортикостероїди у якості додаткової терапії мали сприятливий вплив для пацієнтів із встановленим септичним шоком, у яких відзначали недостатність надниркових залоз.

Однак рутинне застосування цих лікарських засобів 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 лікарських засобів.

Однак за даними метааналізу та одного огляду було показано, що більш тривалі (5-11 днів) курси лікування кортикостероїдами у низьких дозах можуть зумовлювати зменшення летальності, особливо у пацієнтів із септичним шоком, залежним від вазопресорної терапії.

Вплив на імунну систему.

Можуть виникати алергічні реакції (наприклад ангіоневротичний набряк).

Оскільки рідко у пацієнтів, які отримували терапію кортикостероїдами, реєструвалися шкірні реакції та анафілактичні/анафілактоїдні реакції, перед застосуванням 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 лікарський засіб може містити мікроелементи молочних складових.

Вплив на ендокринну систему.

Пацієнтам, яким проводиться терапія кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації.

Тривале застосування глюкокортикоїдів у фармакологічних дозах може пригнічувати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркovозалозну систему (вторинна адренокортикальна недостатність). Ступінь і тривалість адренокортикальної недостатності варіюються у різних

пацієнтів і залежать від дози, частоти, часу застосування, а також тривалості терапії глюкокортикоїдами.

Цей ефект може бути мінімізованим 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 лікарського засобу, може бути мінімізована шляхом поступового зниження дози.

Цей тип відносної недостатності може утримуватися протягом кількох місяців після відміни терапії; отже, якщо у цей період виникне будь-яка стресова ситуація, гормональну терапію необхідно відновити.

Оскільки може бути порушена секреція мінералокортикоїдів, одночасно слід вводити мінералокортикоїди та/або вживати сіль.

Після різкого припинення застосування глюкокортикоїдів може також розвиватися синдром відміни стероїдів, на перший погляд не пов’язаний із недостатністю кори надниркових залоз.

До цього синдрому належать такі симптоми, як анорексія, нудота, блювання, летаргія, головний біль, підвищення температури тіла, біль у суглобах, десквамація, міалгія, зменшення маси тіла та/або артеріальна гіпотензія. Вважається, що ці ефекти є наслідком раптової зміни концентрації глюкокортикоїдів, а не низьких рівнів кортикостероїдів.

Оскільки глюкокортикостероїди можуть спричиняти або посилювати синдром Кушинга, пацієнтам із хворобою Кушинга слід уникати їх застосування.

Відзначається більш виражений вплив кортикостероїдів на пацієнтів із гіпотиреоїдизмом.

Періодичний тиреотоксичний параліч (ПТП).

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 необхідно негайно провести моніторинг рівня калію в крові та провести відповідну терапію, щоб забезпечити 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 зумовлювати схильність до цукрового діабету у пацієнтів, які застосовують кортикостероїди довгостроково.

Психічні розлади.

При застосуванні кортикостероїдів можливі різні психічні розлади: від ейфорії, безсоння, змін настрою, зміни особистості до тяжкої депресії з вираженням психотичних маніфестацій.

Крім того, на тлі прийому кортикостероїдів може посилюватися вже існуюча емоційна нестабільність та схильність до психотичних реакцій.

При застосуванні системних стероїдів можуть розвиватися потенційно тяжкі психічні розлади (див. розділ «Побічні реакції»).

Симптоми зазвичай виникають протягом кількох днів або тижнів з часу початку терапії.

Більшість реакцій зникає після зменшення дози або відміни лікарського засобу, хоча може виникнути необхідність у призначенні спеціального лікування.

Відзначалися реакції з боку психіки при відміні кортикостероїдів; їх 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 те, що пацієнт знаходиться у депресивному настрої чи у нього виникли суїцидальні думки.

Пацієнтам та особам, які за ними доглядають, слід проявляти пильність щодо можливих психічних розладів, які можуть виникнути під час застосування або одразу після поступового зниження дози чи відміни системних стероїдів.

Якщо пацієнт, який отримує стероїдну терапію, зазнає впливу незвичайної стресової ситуації, слід збільшити дозу швидкодіючих стероїдів до, під час і після 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 загострень розсіяного склерозу, але вони не продемонстрували впливу кортикостероїдів на кінцевий результат або природній перебіг цього захворювання.

Згідно з результатами цих досліджень для демонстрації 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 тривалому прийомі високих доз кортикостероїдів.

Розлади з боку органів зору.

При системному і місцевому застосуванні кортикостероїдів можливі повідомлення про порушення зору. При наявності таких симптомів, як затуманення зору 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 повідомляли 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 можуть розвинутися задня субкапсулярна катаракта і ядерна катаракта (особливо у дітей), екзофтальм або підвищення внутрішньоочного тиску, що може

призвести до глаукоми з можливим ураженням зорового нерва. У пацієнтів, які застосовують глюкокортикоїди, зростає імовірність розвитку вторинних інфекцій ока, спричинених грибами та вірусами. Застосування кортикостероїдів було пов’язане з розвитком центральної серозної хоріопатії, яка може призводити до відшарування сітківки.

Розлади з боку серця.

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи, такі як розвиток дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, пов’язані із застосуванням глюкокортикоїдів, можуть спричинити 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 із цим кортикостероїди слід розсудливо застосовувати таким пацієнтам, а також зважати на модифікацію факторів ризику і, при необхідності, додатково моніторити серцеву діяльність. Низькі дози та альтернуюча терапія можуть зменшити 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.

Повідомляли 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.

Кортикостероїди можуть маскувати симптоми пептичної виразки, тому можливе виникнення перфорації або кровотечі без вираженого больового синдрому. Терапія глюкокортикоїдами може маскувати перитоніт або інші ознаки чи 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.

Повідомляли про поодинокі гепатобіліарні розлади, більшість з яких мали оборотний характер після відміни лікарського засобу. Отже, належний моніторинг є необхідним.

Розлади з боку опорно-рухового апарату.

Повідомлялося про випадки гострої міопатії при застосуванні кортикостероїдів у високих дозах, що найчастіше виникали у пацієнтів із розладами нейром'язової передачі (наприклад міастенією гравіс) або у пацієнтів, які отримують супутню терапію антихолінергічними засобами, такими як засоби, що блокують нервово-м'язову передачу (наприклад панкуроній).

Ця гостра міопатія – генералізована, може вражати м'язи очей та дихальні м'язи і призводити до тетрапарезу. Може спостерігатися підвищення рівня креатинкінази. Для покращання клінічного стану або одужання після припинення застосування кортикостероїдів може знадобитися від кількох тижнів до кількох років.

Остеопороз – одна з побічних реакцій, яка спостерігається часто, але рідко діагностується, розвивається при тривалому застосуванні високих доз глюкокортикоїдів.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи.

Застосовувати з обережністю пацієнтам із 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.

При застосуванні гідрокортизону або кортизону в середніх та високих дозах можливі підвищення артеріального тиску, затримка солей та води, збільшення екскреції калію.

Ці ефекти спостерігають рідше при застосуванні синтетичних похідних цих лікарських засобів, окрім випадків, коли застосовують високі дози.

Під час тривалого лікування метилпреднізолоном з метою профілактики гіпокаліємії необхідне призначення відповідної 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 летальності 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 дози лікарського засобу і тривалості терапії, у будь-якому випадку слід проводити оцінку співвідношення користі від застосування лікарського засобу і потенційного ризику відносно як дози і тривалості лікування, так і вибору режиму введення – щоденно або переривчастим курсом.

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

Вважається, що при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A, у тому числі лікарськими засобами, 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 лікарські засоби необхідно з обережністю застосовувати у комбінації з кортикостероїдами.

Після застосування системних кортикостероїдів повідомляли про розвиток феохромоцитомного кризу, який може призводити до летального наслідку.

Кортикостероїди слід призначати пацієнтам із підозрюваною або встановленою феохромоцитомою лише після відповідної оцінки співвідношення «ризик/користь».

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про синдром лізису пухлини (СЛП) у пацієнтів із 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.

Цей лікарський засіб містить 5,3 або 1,3 мг натрію крохмальгліколят (відповідно до дозування лікарського засобу Метилпреднізолон-ФС 4 мг або 8 мг). Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції застосовувати метилпреднізолон не рекомендується.

–

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

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

Деякі кортикостероїди легко проникають через плацентарний бар'єр.

Відомо, що в одному ретроспективному дослідженні у матерів, які приймали кортикостероїди, відзначалося збільшення частоти випадків низької маси тіла немовлят при народженні. Було виявлено, що у людей ризик народження з низькою масою тіла 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 надниркових залоз, хоча недостатність надниркових залоз у новонароджених, які зазнавали дії кортикостероїдів внутрішньоутробно, відзначається рідко.

Вплив кортикостероїдів на перебіг і наслідки пологів невідомий.

У немовлят, матері яких у період вагітності отримували довготривале лікування кортикостероїдами, спостерігалася катаракта.

Період годування груддю.

Кортикостероїди проникають у грудне молоко та можуть пригнічувати ріст і впливати на ендогенне продукування глюкокортикоїдів у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні. 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 системно оцінений. Але під час лікування кортикостероїдами існує ризик 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 для дорослих може варіювати залежно від показання.

При менш тяжких захворюваннях зазвичай бувають достатніми і низькі дози, хоча окремим пацієнтам можуть знадобитися і вищі стартові дози.

Високі дози можна застосовувати при таких захворюваннях і станах, як розсіяний склероз (200 мг на добу), набряк мозку (200-1000 мг на добу), трансплантації органів (до 7 мг/кг на 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 не буде досягнуто задовільного клінічного ефекту, терапію таблетками метилпреднізолону слід відмінити і призначити пацієнту альтернативну терапію. Якщо після тривалої терапії лікарський засіб потрібно відмінити, то рекомендується проводити це поступово, а не раптово. Якщо внаслідок терапії досягнутий задовільний ефект, слід підібрати хворому індивідуальну підтримуючу дозу шляхом

поступового зменшення початкової дози через певні проміжки часу, поки не буде знайдена найнижча доза, що дозволить підтримувати досягнутий клінічний ефект.

Слід пам’ятати, що необхідний постійний контроль дозування лікарського засобу. До ситуацій, при яких може виникнути потреба коригування дози лікарського засобу, належать: зміни клінічного стану, зумовлені настанням ремісії або загостренням захворювання; індивідуальна відповідь хворого на лікарський засіб; 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, що залежить від стану пацієнта. Слід підкреслити, що потрібна доза може варіювати і її слід підбирати індивідуально залежно від характеру захворювання і реакції пацієнта на терапію.

АЛЬТЕРНУЮЧА ТЕРАПІЯ (АТ).

Альтернуюча терапія – це такий режим дозування кортикостероїдів, при якому подвоєну добову дозу кортикостероїду слід призначати через день, вранці. Метою такого виду терапії є досягнення у пацієнта, який потребує тривалої терапії, максимальних переваг застосування кортикостероїдів при зведенні до мінімуму деяких небажаних ефектів, таких як пригнічення гіпофізарно-надниркововозалозної системи, кушингоїдний стан, синдром відміни кортикостероїдів і пригнічення росту у дітей.

Діти.

Лікарський засіб можна застосовувати у педіатричній практиці.

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

У дітей при тривалому застосуванні лікарського засобу щоденно по декілька разів на добу можливе уповільнення росту.

Тому 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 довготривалу 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/або летальний наслідок після передозування кортикостероїдами надходили рідко.

У випадку передозування не існує специфічного антидоту; проводиться підтримуюче та

симптоматичне лікування. Метилпреднізолон піддається діалізу.

Побічні реакції.

Нижче зазначені побічні реакції, пов'язані з лікуванням, вказані за класом систем органів, MedDRA та частотою. У кожній групі частоти побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів. 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 інвазії: часто – інфекції (включаючи підвищення сприйнятливості до інфекцій та їх тяжкості з маскуванням симптомів та ознак); невідомо – перитоніт , рецидив латентного туберкульозу, опортуністичні інфекції.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: невідомо – лейкоцитоз.

З боку імунної системи: невідомо – гіперчутливість до лікарського засобу (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції).

З боку ендокринної системи: часто – кушингоїдний синдром, невідомо – пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркovозалозної системи.

Метаболічні та аліментарні розлади: часто – затримка натрію, затримка рідини в організмі; невідомо – гіпокаліємічний алкалоз, метаболічний ацидоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищення потреби в інсуліні та пероральних цукрознижувальних лікарських засобів у хворих на цукровий діабет, ліпоматоз, підвищення апетиту (що може призвести до збільшення маси тіла), епідуральний ліпоматоз.

Психічні розлади: часто – афективний розлад (у тому числі депресивний настрій та ейфоричний настрій); невідомо – психози (включаючи манію, марення, галюцинації, шизофренія), психотична поведінка, афективні розлади (включаючи афективну лабільність, психологічна залежність, схильність до суїциду), психічний розлад, зміни особистості, перепади настрою, сплутаність свідомості, патологічна поведінка, тривожність, безсоння, дратівливість.

З боку нервової системи: невідомо – судоми, підвищення внутрішньочерепного тиску (з набряком диска зорового нерва (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія)), когнітивна дисфункція (включаючи амнезію), запаморочення, головний біль.

З боку органів зору: часто – катаракта, рідко – затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»), невідомо – глаукома, екзофтальм, потоншання рогівки та склери, хоріоретинопатія.

З боку органів слуху та рівноваги: невідомо – вертиго.

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

З боку судин: часто – артеріальна гіпертензія; невідомо – артеріальна гіпотензія, артеріальна емболія, тромботичні явища, припливи.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: невідомо – легенева емболія, гикавка.

З боку травного тракту: часто – пептичні виразки (з можливою перфорацією та кровотечею); невідомо – перфорація кишечника, шлункова кровотеча, панкреатит, виразковий езофагіт, здуття живота, езофагіт, біль у животі, діарея, диспепсія, нудота.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – атрофія шкіри, акне; невідомо – еритема, ангіоневротичний набряк, свербіж, кропив'янка, екхімоз, петехії, висипання, гірсутизм, гіпергідроз, телеангіектазії, уповільнення регенерації, стрії шкіри.

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

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: невідомо – нерегулярні менструації.

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

Дослідження: часто – гіпокаліємія, невідомо – підвищення внутрішньоочного тиску, зниження толерантності до вуглеводів, підвищення рівня кальцію у 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 (особливо ахіллового сухожилля), компресійний перелом хребта.

Частота виникнення 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»).

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.

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 їхнім 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. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.