ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТИПРЕД

(METHYPRED)

Склад:

діюча речовина: метилпреднізолон;

1 таблетка містить метилпреднізолону 4 мг або 16 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, желатин, магнію стеарат, тальк.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 4 мг: білі або майже білі, круглі, пласкі таблетки зі скошеними краями і рискою з одного боку;

таблетки по 16 мг: білі або майже білі, круглі, пласкі таблетки зі скошеними краями і рискою та написом «ORN 346» з одного боку.

Таблетки можна розділити на рівні дози.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування.

Код АТХ H02A B04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ефект метилпреднізолону, як і інших глюкокортикоїдів, реалізується через взаємодію зі стероїдними рецепторами в цитоплазмі. Стероїдрецепторний комплекс транспортується в ядро клітини, з'єднується з ДНК і змінює транскрипцію генів для більшості білків. Глюкокортикоїди пригнічують синтез багатьох білків, різних ферментів, що спричиняють деструкцію суглобів (при ревматоїдному артриті), а також цитокінів, які відіграють важливу роль в імунних і запальних реакціях. Індукують синтез ліпокортину – ключового білка нейроендокринної взаємодії глюкокортикоїдів, що призводить до зменшення запальної та імунної відповіді.

Глюкокортикоїди, включаючи метилпреднізолон, пригнічують або перешкоджають

розвитку тканинної відповіді на різноманітні теплові, механічні, хімічні, інфекційні та імунологічні агенти. Таким чином, глюкокортикоїди діють симптоматично, зменшуючи симптоми захворювання без впливу на причину. Метилпреднізолон – це потужний протизапальний стероїд. Його протизапальний ефект набагато сильніший, ніж у преднізолону. Застосування метилпреднізолону призводить до меншої затримки натрію та рідини в організмі, ніж при застосуванні преднізолону. Протизапальний ефект метилпреднізолону як мінімум у 4 рази перевищує ефективність гідрокортизону (обчислено на підставі зниження кількості еозинофілів).

Ендокринні ефекти метилпреднізолону полягають у пригніченні секреції адренокортикотропного гормону, інгібуванні продукування ендогенного кортизолу, при тривалому застосуванні він спричинює часткову атрофію кори надниркових залоз. Разова доза 40 мг метилпреднізолону інгібує секрецію кортикотропіну протягом близько 36 годин. Впливає на метаболізм кальцію, вітаміну D, вуглеводний, білковий і ліпідний обмін, тому у пацієнтів, які приймають метилпреднізолон, може спостерігатися збільшення рівня глюкози в крові, зменшення щільності кісткової тканини, м'язова атрофія і дисліпідемія. Глюкокортикоїди також підвищують кров'яний тиск, модулюють поведінку і настрій. Метилпреднізолон практично не має мінералокортикоїдної активності.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика метилпреднізолону є лінійною незалежно від способу застосування.

Всмоктування.

Біодоступність перорального метилпреднізолону звичайно становить більше 80 %, але може знижуватись до 60 % у разі застосування великих доз. При пероральному прийомі метилпреднізолону пік концентрації в сироватці крові спостерігається через 1–2 години.

Розподіл.

Метилпреднізолон широко розподіляється в тканинах, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і виділяється в грудне молоко. Зв'язування метилпреднізолону з білками плазми у людини становить приблизно 77 %.

Метаболізм.

В організмі людини метилпреднізолон метаболізується в печінці до неактивних метаболітів. Метаболізм у печінці відбувається переважно за участю ферменту CYP3A4.

Виведення.

Середній період напіввиведення метилпреднізолону становить від 1,8 до 5,2 години. Уявний об'єм розподілу метилпреднізолону становить приблизно 1,4 мл/кг. Загальний кліренс – близько 5–6 мл/хв/кг. Тривалість протизапального ефекту становить 18–36 годин. Приблизно 5 % препарату виводиться з організму із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ендокринні захворювання.

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

Уроджена гіперплазія надниркових залоз.

Негнійний тиреоїдит.

Гіперкальціємія при онкологічних захворюваннях.

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 остеоартроз;

· синовіт при остеоартрозі;

· епікондиліт.

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.

Шкірні захворювання.

· Пухирчатка;

· бульозний герпетиформний дерматит;

· тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса – Джонсона);

· ексфоліативний дерматит;

· грибоподібний мікоз;

· тяжкий псоріаз;

· тяжкий себорейний дерматит.

Алергічні стани.

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

· сезонний або цілорічний алергічний риніт;

· сироваткова хвороба;

· бронхіальна астма;

· медикаментозна алергія;

· контактний дерматит;

· атопічний дерматит.

Захворювання очей.

Тяжкі гострі і хронічні алергічні й запальні процеси з ураженням очей, такі як:

· алергічні крайові виразки рогівки;

· ураження очей, спричинене *Herpes zoster*;

· запалення переднього сегмента ока;

· дифузний задній увеїт та хоріоїдит;

· симпатична офтальмія;

· алергічний кон’юнктивіт;

· кератит;

· хоріоретиніт;

· неврит зорового нерва;

· ірит та іридоцикліт.

Захворювання органів дихання.

· Симптоматичний саркоїдоз;

· синдром Лефлера, який не піддається терапії іншими методами;

· бериліоз;

· фульмінантний або дисемінований легеневий туберкульоз (застосовується 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);

· уроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія.

Онкологічні захворювання.

Як паліативна терапія при таких захворюваннях:

· лейкози і 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 із критичного стану при таких захворюваннях:

· виразковий коліт;

· регіонарний ентерит (хвороба Крона).

Захворювання нервової системи.

· Розсіяний склероз у фазі загострення;

· набряк мозку, спричинений пухлиною мозку.

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.

Трансплантація органів.

Протипоказання.

Туберкульоз та інші гострі чи хронічні бактеріальні або вірусні інфекції при недостатній антибіотико- і хіміотерапії, системні грибкові інфекції.

Підвищена чутливість до метилпреднізолону або до допоміжних речовин.

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 ізоферменту CYP3A4. CYP3A4 є домінуючим ферментом найбільш поширеного підвиду CYP у печінці дорослих людей. Він каталізує 6-β-гідроксилювання стероїдів, яке 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 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.

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.

До інгібіторів CYP3A4 належать: еритроміцин, кларитроміцин, тролеандоміцин, кетоконазол, ітраконазол, ізоніазид, дилтіазем, мібефрадил, апрепітант, фосапрепітант, інгібітори ВІЛ-протеази (індинавір та ритоновір), циклоспорин і етинілестрадіол/норетиндрон, грейпфрутовий сік.

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 потребуватися збільшення дози метилпреднізолону для досягнення бажаного результату. До таких лікарських засобів відносяться: рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, пиримідон, фенітоїн.

Субстрати CYP3A4 – присутність іншого субстрату CYP3A4 може призводити до інгібування чи індукції печінкового кліренсу метилпреднізолону, при цьому необхідне відповідне коригування дози. Побічні реакції, пов'язані з застосуванням одного з таких лікарських засобів як монотерапії, будуть більш імовірними при їх одночасному застосуванні.

Кортикостероїди можуть знижувати концентрацію такролімусу в плазмі при їх супутньому застосуванні.

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 побічні явища, пов'язані з застосуванням одного з цих лікарських засобів як монотерапії, будуть більш імовірними при їх одночасному застосуванні. Повідомлялося про розвиток судом на фоні одночасного застосування метилпреднізолону і циклоспорину.

Кортикостероїди можуть підвищувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази, в результаті чого зменшуються їх концентрації в плазмі крові.

Метилпреднізолон потенціює підвищення швидкості ацетилювання та кліренсу ізоніазиду.

Результати взаємодії з іншими лікарськими засобами, які не є ферментами CYP3A4:

Фторхінолони: одночасне застосування може призвести до пошкодження сухожиль, особливо у літніх пацієнтів.

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.

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.

Інгібітор ароматази (*аміноглутетимід):* пригнічення кори надниркових залоз, спричинене аміноглутетимідом, може погіршувати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортикоїдом.

Імунодепресанти: метилпреднізолон має додаткові імуносупресивні ефекти при супутньому застосуванні з іншими імуносупресивними лікарськими засобами; це може збільшити як терапевтичні ефекти, так і побічні ефекти.

Нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) аспірин (ацетилсаліцилова кислота) у високих дозах: при супутньому застосуванні кортикостероїдів з НПЗЗ 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 підвищує ризик токсичності саліцилату.

Препарати, що виводять калій: у разі застосування кортикостероїдів разом з препаратами, що виводять калій (такими як діуретики, амфотерицин В, проносні), пацієнти мають бути під пильним наглядом щодо можливого розвитку гіпокаліємії. Також існує підвищений ризик розвитку гіпокаліємії у разі застосування кортикостероїдів разом із 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, будь-якої локалізації в організмі 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.

Крім того, кортикостероїди слід з великою обережністю застосовувати пацієнтам із підтвердженими або підозрюваними паразитарними інфекціями, наприклад у випадку стронгілоїдозу (зараження вугрицями). У таких хворих імуносупресія, індукована кортикостероїдами, може призвести до стронгілоїдозної гіперінфекції і дисемінації із поширеною міграцією личинок, що нерідко супроводжується тяжким ентероколітом і

потенційно летальною септицемією, викликаною грамнегативними мікроорганізмами.

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 септичним шоком, в яких відзначалася недостатність надниркових залоз. Однак систематичне застосування цих препаратів пацієнтам із септичним шоком не рекомендується. За результатами систематичного огляду даних досліджень після призначення коротких курсів високих доз кортикостероїдів таким пацієнтам був зроблений висновок про відсутність доказових даних на користь такого застосування цих препаратів. Однак метааналіз та огляд даних досліджень показали, що більш тривалі (5–11 днів) курси лікування кортикостероїдами у низьких дозах можуть обумовлювати зменшення летальності, особливо у пацієнтів із септичним шоком, залежним від вазопресорної терапії.

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 – у цих випадках кортикостероїди застосовують у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією. Якщо кортикостероїди показані пацієнтам з латентним туберкульозом або з віражем туберкулінових проб, то лікування слід проводити під ретельним наглядом лікаря, оскільки можливе загострення захворювання. Під час тривалої кортикостероїдної терапії таким пацієнтам необхідно призначати хіміопрофілактичні препарати.

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

Кров та лімфатична система

Аспірин і нестероїдні протизапальні засоби у комбінації з кортикостероїдами слід застосовувати з обережністю.

Імунна система

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 запобіжних заходів, особливо якщо у пацієнта спостерігалася алергія на будь-який лікарський засіб.

Ендокринна система

Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого часу у фармакологічних дозах, можуть пригнічувати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову-залозну систему (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 мінімізованим при застосуванні альтернуючої терапії.

При раптовій відміні глюкокортикоїдів може розвиватися гостра недостатність надниркових залоз, що може призвести до летального наслідку.

Надниркова недостатність, спричинена застосуванням препарату, може бути мінімізована шляхом поступового зниження дози. Цей тип відносної недостатності може утримуватися протягом кількох місяців після відміни терапії; отже якщо у цей період виникнуть стресові ситуації, то гормональну терапію необхідно відновити. Оскільки може бути порушена секреція мінералокортикоїдів, одночасно слід вводити електроліти і/або мінералокортикоїди.

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

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 глюкокортикостероїди можуть викликати 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 необхідно негайно почати контроль рівень калію в крові та проводити відповідну терапію, щоб забезпечити відновлення нормального рівня калію в крові.

Метаболізм та харчування

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

Психічні розлади

При застосуванні кортикостероїдів можливі різноманітні психічні розлади: від ейфорії, безсоння, змін настрою, зміни особистості до тяжкої депресії із вираженням психотичних маніфестацій. Крім того, на тлі прийому кортикостероїдів може посилюватися вже наявна емоційна нестабільність і схильність до психотичних реакцій.

При застосуванні системних кортикостероїдів можуть розвиватися потенційно тяжкі психічні розлади (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. Відзначалися реакції з боку психіки при відміні кортикостероїдів; їхня частота невідома. Пацієнтам/ 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 він/вона знаходиться у депресивному настрої чи у нього виникли суїцидальні думки. Пацієнти/ особи, які за ними доглядають, повинні проявляти пильність щодо психічних розладів, які можуть виникнути під час застосування або одразу після поступового зниження дози чи відміни системних стероїдів.

При застосуванні кортикостероїдів слід враховувати стан пацієнта, особливо якщо пацієнт або його близькі родичі мають серйозні психічні розлади (наприклад, депресія, біполярний розлад або перенесений психоз, викликаний застосуванням кортикостероїдів).

Якщо пацієнт, який отримує стероїдну терапію, зазнає впливу незвичайного стресового фактора, то 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.

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

Розлади з боку органів зору.

При ураженні очей, спричиненому вірусом простого герпесу, кортикостероїди слід застосовувати з обережністю, оскільки при цьому можлива перфорація рогівки. Також важливо спостерігати за пацієнтами з глаукомою або з глаукомою в сімейному анамнезі.

Надходили повідомлення про порушення зору при застосуванні системних або місцевих кортикостероїдів.

Якщо у пацієнта виникають мутний зір або інші порушення зору, пацієнт повинен звернутися до лікаря-офтальмолога для оцінки можливих причин. Причинами можуть бути катаракта, глаукома або такі рідкісні захворювання, як центральна серозна хоріоретинопатія, про які повідомлялося після застосування системних кортикостероїдів або місцевих кортикостероїдів.

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 дисліпідемія та артеріальна гіпертензія, можуть викликати у пацієнтів з факторами ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи додаткові серцево-судинні ефекти, якщо застосовувати глюкокортикоїди 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. Застосування низьких доз і призначення кортикостероїдів через день може знизити частоту розвитку ускладнень.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю системні кортикостероїди слід застосовувати з обережністю і лише у разі крайньої необхідності Також необхідно бути обережними, призначаючи лікарський засіб пацієнтам, які недавно перенесли інфаркт міокарда (надходили повідомлення щодо перфорації міокарда).

Розлади з боку судин

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією кортикостероїди слід застосовувати з обережністю.

Також необхідно бути обережними, призначаючи препарат пацієнтам, які приймають ліки від серцевих захворювань, такі як дигоксин, оскільки кортикостероїди можуть викликати електролітні порушення/гіпокаліємію.

Повідомлялося про випадки тромбозу, у тому числі про венозну тромбоемболію, при застосуванні кортикостероїдів. Тому слід дотримуватись обережності, призначаючи кортикостероїди пацієнтам, які мають тромбоемболічні розлади або схильні до них.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Не існує єдиної думки з приводу того, що 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.

У разі застосування комбінації з НПЗЗ 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.

Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти розвиток гострого панкреатиту.

Гепатобіліарна система

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

Відзначається посилення ефекту кортикостероїдів у хворих на цироз печінки.

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 отримували 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 квадрипарезу. Може спостерігатися підвищення рівня креатинкінази. До покращання клінічного стану або одужання після припинення застосування кортикостероїдів може пройти від кількох тижнів до кількох років.

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

Нирки та сечовидільна система

Склеродермічний нирковий криз.

У пацієнтів з системною склеродермією при прийомі метилпреднізолону необхідно дотримуватися обережності, внаслідок спостереження збільшення частоти випадків розвитку склеродермічного ниркового кризу (можливо з летальним результатом) з артеріальною гіпертензією і зниженим діурезом. Слід в установленому порядку контролювати артеріальний тиск і функцію нирок (концентрацію креатиніну плазми крові). При підозрі на нирковий криз необхідно більш ретельно контролювати артеріальний тиск.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із нирковою недостатністю.

Результати досліджень

При застосуванні гідрокортизону або кортизону в середніх і високих дозах можливі підвищення артеріального тиску, затримка солей і води, збільшення екскреції калію. Ці ефекти спостерігають рідше при застосуванні синтетичних похідних цих препаратів, окрім випадків, коли застосовуються високі дози. Рекомендується призначення дієти з обмеженням споживання солі і прийом калієвих харчових добавок. Усі кортикостероїди підвищують екскрецію кальцію.

Травми

Системні кортикостероїди не слід застосовувати у високих дозах при лікуванні пацієнтів із травматичними ураженнями головного мозку.

Інші

Препарат містить лактозу (у вигляді моногідрату). Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, повною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Тривале лікування пацієнтів літнього віку слід проводити з обережністю, оскільки літні люди більш схильні до побічних ефектів, що можуть виникати при прийомі глюкокортикоїдів, наприклад підвищений ризик остеопороз та затримка рідини в організмі, що може призвести до підвищення артеріального тиску.

Одночасне застосування фторхінолонів та глюкокортикоїдів збільшує ризик пошкодження сухожиль, особливо у пацієнтів літнього віку.

Оскільки виникнення ускладнень при лікуванні глюкокортикоїдами залежить від 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 режиму застосування – щоденного чи

переривчастим курсом.

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

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 ризику і користі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

При призначенні кортикостероїдів вагітним і жінкам, які годують груддю, або жінкам, які планують завагітніти, слід ретельно оцінити співвідношення користі від застосування препарату у матері і потенційного ризику для плода/дитини.

Вагітність.

Введення кортикостероїдів вагітним тваринам може спричинити аномалії внутрішньоутробного розвитку, включаючи вовчу пащу, затримку внутрішньоутробного розвитку та впливати на ріст і розвиток мозку.

Оскільки немає належних доказових даних з безпечності кортикостероїдів при їх застосуванні вагітним жінкам, ці препарати при вагітності слід призначати лише за нагальної необхідності після ретельного оцінювання співвідношення ризик/користь.

Деякі кортикостероїди легко проникають через плацентарний бар’єр. В одному ретроспективному дослідженні у матерів, що приймали кортикостероїди, відмічалося збільшення частоти випадків низької ваги новонароджених. Хоча недостатність надниркових залоз у новонароджених, які зазнавали дії кортикостероїдів внутрішньоутробно, відмічається рідко, новонароджені від матерів, які отримували досить високі дози кортикостероїдів під час вагітності, повинні знаходитися під ретельним наглядом для можливості своєчасного виявлення ознак недостатності надниркових залоз.

Вплив кортикостероїдів на перебіг і наслідки пологів невідомий.

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

Період годування груддю.

Кортикостероїди виділяються у грудне молоко. Кортикостероїди, що виділяються в грудне молоко, можуть пригнічувати ріст і впливати на ендогенне продукування глюкокортикоїдів у немовлят, що знаходяться на грудному вигодуванні. Оскільки належні дослідження впливу кортикостероїдів на репродуктивну функцію людей не проводилися, матерям, що годують груддю, цей лікарський засіб слід застосовувати лише в тих випадках, коли користь від застосування перевищує потенційний ризик для немовляти.

Фертильність.

Дослідження на тваринах показали, що кортикостероїди погіршують фертильність.

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

Вплив кортикостероїдів на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не був систематично оцінений. Під час лікування кортикостероїдами можливе виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, вертиго, порушення зору, втома. У цьому випадку пацієнтам не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Початкова доза для дорослих може становити від 4 мг до 48 мг метилпреднізолону на добу, залежно від характеру захворювання. При менш тяжких захворюваннях звичайно бувають достатніми і більш низькі дози, хоча окремим хворим можуть бути потрібні і вищі стартові дози. Високі дози можна застосовувати при таких захворюваннях і станах, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200–1000 мг/добу) і трансплантація органів
(до 7 мг/кг/добу).

Якщо внаслідок терапії досягнуто задовільного ефекту, слід підібрати хворому індивідуальну підтримуючу дозу шляхом поступового зменшення початкової дози через певні проміжки часу доти, доки не буде знайдено найнижчу дозу, яка дає змогу підтримувати досягнутий клінічний ефект. Слід пам’ятати, що необхідний постійний контроль режиму дозування препарату. Можуть виникнути ситуації, за яких потрібно коригувати дозу; до них належать зміни клінічного стану, зумовлені настанням ремісії або загостренням захворювання, індивідуальна реакція хворого на препарат, а також вплив на хворого стресових ситуацій, прямо не пов’язаних з основним захворюванням, на яке спрямована терапія; в останньому випадку може виникнути необхідність збільшити дозу препарату на певний період, що залежить від стану хворого. Потрібна доза може варіювати і повинна підбиратись індивідуально, залежно від характеру захворювання і реакції хворого на терапію.

Дозування препарату повинно бути індивідуальним і ґрунтуватися на оцінці перебігу захворювання і клінічного ефекту.

Відміну препарату не можна проводити раптово – це слід робити поступово.

Альтернуюча терапія

Альтернуюча терапія – це такий режим дозування кортикостероїдів, за якого подвоєна добова доза кортикостероїду призначається через день, уранці. Метою такого виду терапії є досягнення у хворого, що потребує тривалої терапії, максимального клінічного ефекту і при цьому доведення до мінімуму деяких небажаних ефектів, таких як пригнічення гіпофізарно-надниркововозалозної системи, синдром Кушинга, синдром відміни кортикостероїдів і пригнічення росту у дітей.

Діти.

Лікарський засіб застосовують у педіатричній практиці.

Слід ретельно стежити за особливостями розвитку і росту дітей, у т.ч. немовлят, при застосуванні тривалої терапії кортикостероїдами.

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

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

Високі дози кортикостероїдів можуть спричинити панкреатит у дітей.

Гіпертрофічна кардіоміопатія може розвинутися після введення метилпреднізолону недоношеним дітям, тому слід проводити відповідну діагностичну оцінку та моніторинг функції та структури серця.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (частоту не можна визначити за наявними даними).

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи).

Невідомо: синдром лізису пухлини, саркома Капоші.

Інфекції та інвазії.

Часто: інфекції.

Невідомо: опортуністичні інфекції.

Порушення з боку імунної системи.

Невідомо: гіперчутливість до лікарського засобу (включаючи анафілактичні та подібні реакції, зокрема циркуляційний шок, зупинка серця, бронхоспазм).

Порушення з боку крові та лімфатичної системи.

Невідомо: лейкоцитоз.

Порушення з боку ендокринної системи.

Часто: інгібування ендогенної секреції АКТГ та кортизолу (при тривалому застосуванні), синдром Кушинга.

Невідомо: гіпопітуїтаризм, синдром відміни стероїдів.

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, підвищена концентрація сечовини в крові, негативний баланс азоту (через катаболізм білка).

Психічні розлади.

Часто: порушення настрою, стан ейфорії.

Невідомо: зміна настрою, психологічна залежність, суїцидальне мислення, психози (у тому числі манія, марення, галюцинації та шизофренія або посилення шизофренії), психічний розлад, сплутаність свідомості, тривожність, зміни особистості, патологічна поведінка, безсоння, дратівливість.

Порушення з боку нервової системи.

Невідомо: підвищення внутрішньочерепного тиску [з набряком диска зорового нерва (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія)], судоми, амнезія, когнітивний розлад, запаморочення, головний біль.

Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Невідомо: вертиго.

Порушення з боку органів зору.

Часто: катаракта.

Невідомо: глаукома, екзофтальм, потоншення склери та рогівки, хоріоретинопатія, затуманений зір.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Часто: артеріальна гіпертензія.

Невідомо: артеріальна гіпотензія, артеріальна емболія, тромботичні явища. Застійна серцева

недостатність (у пацієнтів зі схильністю до її розвитку), серцева аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Невідомо: легенева емболія, гикавка.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: пептична виразка (може бути з перфорацією та кровотечею).

Невідомо: шлункова кровотеча, перфорація кишечнику, панкреатит, перитоніт, виразковий езофагіт, езофагіт, здуття живота, біль у животі, діарея, диспепсія, нудота.

Порушення з боку гепатобіліарної системи.

Невідомо: підвищення рівня печінкових ферментів.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: периферичний набряк, синці, атрофія шкіри, акне.

Невідомо: ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, телеангіектазія, стрії шкіри, гіпо- та гіперпігментація шкіри, висипання, еритема, гіпергідроз, свербіж, кропив'янка.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини.

Часто: затримка росту (у дітей), м'язова слабкість, остеопороз.

Невідомо: остеонекроз, патологічні переломи, атрофія м'язів, нейропатична артропатія, артралгія, міалгія.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів.

Невідомо: склеродермічний нирковий криз*.

Порушення функції репродуктивної системи і молочних залоз

Невідомо: нерегулярні менструації.

Загальні розлади.

Часто: порушення загоєння ран.

Невідомо: втомлюваність, загальне нездужання.

Дослідження.

Часто: зниження рівня калію в крові.

Невідомо: підвищення рівнів печінкових ферментів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення

внутрішньоочного тиску, зниження толерантності до вуглеводів, підвищення рівня кальцію в сечі, пригнічення реакцій при проведенні шкірних тестів.

Ушкодження.

Невідомо: розрив сухожилля (зокрема ахіллового сухожилля), компресійний перелом хребта.

* Серед різних популяцій виникнення склеродермічної ниркового кризу варіюється. Найбільший ризик відзначається у пацієнтів з дифузною склеродермією. Найнижчий ризик був відзначений у пацієнтів з обмеженою склеродермією (2 %) і ювенільною склеродермією (1 %).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про 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. 5 років.

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

Упаковка.

По 30 таблеток у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оріон Корпорейшн/ Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Оріонінтіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/ Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Виробник.

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Джоенсуункату 7, 24100 Сало, Фінляндія/ Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland.