

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.05.2015 № 291
Реєстраційне посвідчення
№ UA/3183/01/01
UA/3183/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.02.2016 № 65

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, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, плоскоциліндричні, з насічкою у вигляді хреста.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати кортикостероїдів для системного застосування. Глюкокортикостероїди. Метилпреднізолон. Код АТХ Н02А В04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метилпреднізолон – синтетичний глюкокортикостероїд. 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 різних ферментів, чим і пояснюється ефект при системному застосуванні глюкокортикоїдів.

Метилпреднізолон – аналог преднізолону. За активністю близький до преднізолону, але практично не має мінералокортикоїдної активності, що забезпечує кращу переносимість.

Вплив на запальний процес та імунну відповідь. Метилпреднізолон чинить протизапальну, десенсибілізуючу та антиалергічну дію. Має протишокові, антитоксичні та імунодепресивні властивості. На відміну від цитостатиків, імунодепресивні властивості метилпреднізолону не пов'язані з мітостатичною дією, а є результатом пригнічення різних етапів імуногенезу: міграції стовбурних клітин кісткового мозку, міграції В-клітин та взаємодії Т- і В-лімфоцитів. Подібно до інших кортикостероїдів, метилпреднізолон гальмує вивільнення цитокінів (інтерлейкінів 1 і 2, γ -інтерферону) з лімфоцитів та макрофагів, пригнічує вивільнення еозинофілами медіаторів запалення, знижує метаболізм арахідонової кислоти, чим досягаються такі терапевтичні ефекти: зменшення кількості імуноактивних клітин поблизу

осередку запалення; зменшення вазодилатації; стабілізація лізосомальних мембран; інгібування фагоцитозу; зменшення продукування простагландинів та споріднених сполук.

Вплив на вуглеводний і білковий обмін. Глюкокортикоїди проявляють катаболічну дію відносно білків: затримують синтез та прискорюють розпад білків. Стимулюючи стероїдні рецептори, індукують утворення особливого класу білків – ліпокортинів, які мають протинабрякову активність. Тривалість протизапального ефекту становить 18-36 годин.

Амінокислоти, що вивільняються, перетворюються у процесі глюконеогенезу в печінці у глюкозу і глікоген. Засвоювання глюкози в периферичних тканинах знижується, що може призвести до гіперглікемії і глюкозурії, особливо у хворих, схильних до цукрового діабету.

Вплив на жировий обмін.

Глюкокортикоїди мають ліполітичну активність, яка в першу чергу проявляється на тканинах кінцівок, та ліпогенетичну активність, яка найбільш виражена в ділянці грудної клітки, шиї та голови, що призводить до перерозподілу жирових відкладень.

У відносно високих дозах гальмує розвиток лімфоїдної та сполучної тканин, у тому числі ретикулоендотелію; зменшує кількість опасистих клітин, які є місцем утворення гіалуронової кислоти; пригнічує активність гіалуронідази та сприяє зменшенню проникності капілярів.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо метилпреднізолон швидко всмоктується переважно у проксимальному відділі тонкого кишечника. Рівень всмоктування у дистальному відділі становить приблизно 50 % від рівня всмоктування у проксимальному відділі. Утворює слабкі дисоціюючі зв'язки з альбуміном та транскортином. У зв'язаному стані знаходяться від 40 % до 90 % препарату. Об'єм розподілу метилпреднізолону становить 61 л. Препарат метаболізується переважно у печінці. Основні метаболіти – 20-β-гідроксиметилпреднізолон та 20-β-гідрокси-6-α-метилпреднізолон. Метаболіти виділяються головним чином із сечею у вигляді глюкуронідів, сульфатів та некон'югованих сполук. Реакції кон'югації відбуваються в основному у печінці, менше – у нирках. Кліренс метилпреднізолону становить 383 л/добу; період напіввиведення – 165 хвилин. Приблизно 5 % препарату виводиться з організму із сечею.

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); 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 гігантклітинному артеріїті.

Захворювання шкіри. Пухирчатка; бульозний герпетиформний дерматит; тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона); фунгоїдний мікоз; тяжкі форми псоріазу; ексфолювативний дерматит; тяжкий себорейний дерматит.

Алергічні захворювання. Для лікування нижчезазначених тяжких та алергічних станів у разі неефективності стандартного лікування: бронхіальна астма; дерматит (контактний, атопічний); сироваткова хвороба; сезонний або цілорічний алергічний риніт; медикаментозна алергія.

Захворювання очей. Тяжкі гострі, хронічні алергічні і запальні процеси з ураженням очей та придаткового апарату, такі як: алергічні крайові виразки рогики; 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 із ураженням нервової системи або міокарда.

Трансплантація органів.

Протипоказання.

Застосування Метилпреднізолону-ФС протипоказано при підвищеній чутливості до метилпреднізолону або до інших компонентів препарату в анамнезі; при гострих та хронічних бактеріальних або вірусних інфекціях при недостатній антибіотико- і хіміотерапії; системних грибкових інфекціях; у період від 6 тижнів до і 2 тижнів після профілактичних щеплень.

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 P450 (CYP), метаболізується переважно з участю ізоферменту CYP3A4, який є домінуючим ферментом найбільш поширеного підвиду CYP у печінці дорослих людей. Він каталізує 6-β-гідроксилування 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) або інгібуючи ізофермент CYP3A4.

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. При сумісному застосуванні з рифампіном, фенітоїном, піримідомом, фенобарбіталом ефект метилпреднізолону знижується.

Інгібітори CYP3A4 – лікарські засоби, що інгібують активність CYP3A4, як правило, знижують печінковий кліренс, підвищують елімінацію та рівень метилпреднізолону у плазмі крові, що може посилити терапевтичні та побічні ефекти метилпреднізолону.

У присутності інгібітора CYP3A4, можливо, буде необхідно титрувати дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. До інгібіторів CYP3A4 відносяться: грейпфрутовий сік, макролідні антибіотики (тролеандоміцин), ізоніазид.

Субстрати CYP3A4 – присутність іншого субстрату CYP3A4 може призводити до інгібування чи індукції печінкового кліренсу 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.

Індуктори та субстрати CYP3A4 – протисудомні засоби: карбамазепін.

Інгібітори та субстрати CYP3A4 – протиблювальні засоби: апрепітант, фосапрепітант; протигрибкові засоби: ітраконазол, кетоконазол; блокатори кальцієвих каналів: дилтіазем; макролідні антибіотики: кларитроміцин, еритроміцин.

Контрацептивні засоби (для перорального застосування): етинілестрадіол/норетиндрон. Рекомендується регулювати дози метилпреднізолону жінкам, які застосовують пероральні контрацептиви, що сприяє не тільки збільшенню періоду напіввиведення, а й розвитку атипового імуносупресивного ефекту метилпреднізолону.

Імунодепресанти: циклоспорин. При одночасному застосуванні метилпреднізолону та циклоспорину були відзначені випадки виникнення судом. Оскільки одночасне введення цих препаратів зумовлює взаємне гальмування метаболізму, внаслідок чого можуть збільшуватися плазмові концентрації одного з цих лікарських засобів або обох, очевидно, судами та інші побічні ефекти, пов'язані із застосуванням кожного з цих препаратів у якості монотерапії, при їх одночасному застосуванні можуть виникати частіше.

Противірусні препарати – інгібітори ВІЛ-протеази:

- 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 загострювати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортикоїдом.

Інші взаємодії.

Саліцилати та інші нестероїдні протизапальні препарати: застосування метилпреднізолону разом із саліцилатами, індометацином та іншими нестероїдними протизапальними препаратами може підвищувати вірогідність виразкового ураження слизової оболонки шлунка та збільшувати ризик шлунково-кишкових кровотеч. Метилпреднізолон може сприяти зменшенню рівня саліцилатів у сироватці крові, збільшуючи їх нирковий кліренс. Необхідна обережність при зменшенні дози метилпреднізолону під час тривалого одночасного застосування. Припинення застосування метилпреднізолону може призводити до підвищення рівнів саліцилату в сироватці крові, що може спричинити підвищення ризику токсичності саліцилату.

Антихолінергічні засоби. 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, які застосовують кортикостероїди. Цю взаємодію можна очікувати для всіх конкурентних блокаторів нервово-м'язової передачі;
- кортикостероїди можуть понижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів у хворих на міастенію гравіс.

Антикоагулянти: при одночасному застосуванні з глюкокортикоїдами може відзначатися посилення або зменшення дії антикоагулянтів – похідних кумарину. Режим дозування антикоагулянтів має обов'язково супроводжуватися контролем протромбінового часу.

Гіпоглікемічні препарати: при одночасному застосуванні разом із метилпреднізолоном знижується ефективність пероральних протидіабетичних препаратів та інсуліну, оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрації глюкози в крові, тому може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів.

Фторхінолони: одночасне застосування може призвести до пошкодження сухожилів.

Імунізація: глюкокортикоїди можуть редукувати імунізуючу ефективність вакцин та збільшувати ризик неврологічних ускладнень. Застосування терапевтичних (імуносупресивних) доз глюкокортикоїдів одночасно з живими вірусними вакцинами може підвищити ризик розвитку вірусних захворювань. Під час терапії препаратом можуть бути застосовані вакцини екстреного типу.

Під час тривалої терапії глюкокортикоїди можуть зменшувати ефект соматотропіну.

Дія серцевих глікозидів посилюється при сумісному застосуванні з метилпреднізолоном. Метилпреднізолон із хлороквіном, гідроксихлороквіном, метлоквіном збільшує ризик розвитку міопатії, кардіоміопатії.

При сумісному застосуванні метилпреднізолону з празиквантелом вміст празиквантелу в крові може знижуватися.

У випадку застосування кортикостероїдів разом із препаратами, 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. Терапевтичний ефект антигіпертензивних лікарських засобів та діуретиків пригнічується кортикостероїдами. Гіпокаліємічний ефект від застосування ацетазоламідів, петльових та тіазидних діуретиків, карбенексолону підвищується.

Особливості застосування.

Метилпреднізолон-ФС можна застосовувати у двох режимах: у вигляді циркадної терапії та альтернуючої терапії. При циркадній терапії препарат слід приймати після їди, переважно після сніданку, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. В окремих випадках, наприклад, при наявності ранкових та нічних нападів у пацієнтів з обтураційними захворюваннями легень дозову можна розділити на два прийоми: $\frac{2}{3}$ дози вранці і $\frac{1}{3}$ дози ввечері (між 18.00 та 20.00).

При альтернуючій терапії препарат приймати кожен другий день у подвійній дозі після сніданку (між 6.00 та 8.00), не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини.

Оскільки ускладнення при лікуванні глюкокортикоїдами залежать від дози препарату і тривалості терапії, у будь-якому випадку слід проводити оцінку співвідношення користі від застосування препарату і потенційного ризику відносно як дози і тривалості лікування, так і вибору режиму введення – щоденно чи переривчастим курсом. Для мінімізації побічних реакцій повну дозову метилпреднізолону необхідно приймати вранці відповідно з циркадним ритмом ендогенного продукування кортизолу. При проведенні лікування кортикостероїдами слід призначати найнижчу дозу, яка забезпечує достатній терапевтичний ефект, і коли стає можливим зниження дози, це зниження слід проводити поступово.

У випадку, коли через певний проміжок часу не буде досягнуто задовільного клінічного ефекту, препарат слід відмінити і призначити хворому інший вид терапії.

Кортикостероїди застосовувати з обережністю та під суворим контролем лікаря хворим на артеріальну гіпертензію, застійну серцеву недостатність, цукровий діабет (або діабет у сімейному анамнезі), панкреатит, із захворюваннями травного тракту (пептична виразка, місцевий ілеїт, виразковий коліт (або інші запальні захворювання травного тракту) або дивертикуліт з підвищеним ризиком кровотечі та перфорації), герпес очей (оскільки можлива перфорація рогівки), гіпотиреозидизм, кортикостероїд-індуковану міопатію в анамнезі, печінкову недостатність, цироз печінки, епілепсію, абсцес або інші піогенні інфекції, глаукому, схильним до тромбофлебіту та з психічними розладами. Також необхідно дотримуватись обережності при призначенні препарату пацієнтам, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, з нещодавно накладеними кишковими анастомозами та нирковою недостатністю. Пацієнтам із порушенням згортання крові необхідно знаходитися під наглядом лікаря.

Негативний вплив глюкокортикоїдів на серцево-судинну систему, такий як розвиток дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, може схилити пацієнтів з вже існуючими факторами ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи до розвитку додаткових серцево-судинних ефектів, якщо застосовувати їх у високих дозах та тривалими курсами. У зв'язку з цим, кортикостероїди слід розсудливо застосовувати таким пацієнтам, а також зважати на модифікацію ризику і, при необхідності, додатково моніторити серцеву діяльність.

Шлунково-кишковий тракт.

Кортикостероїди можуть утруднювати діагностику ускладнень травного тракту, оскільки вони спричиняють зменшення больового синдрому, а також можуть маскувати симптоми пептичної виразки, перфорації або кровотечі без вираженого больового синдрому, латентний період гіперпаратиреозидизму. У комбінації з НПЗП ризик розвитку шлунково-кишкових виразок підвищується. Тому аспірин та нестероїдні протизапальні препарати необхідно з обережністю застосовувати у комбінації з кортикостероїдами.

Високі дози кортикостероїдів можуть викликати розвиток гострого панкреатиту.

Імунна система.

Можуть виникати алергічні реакції (наприклад ангіоневротичний набряк). Оскільки у рідких випадках 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.

Імуносупресивні ефекти/підвищена сприйнятливність до інфекцій.

При застосуванні кортикостероїдів може знижуватися резистентність до інфекцій та спостерігатися нездатність організму локалізувати інфекцію. Існує ризик розвитку вторинних інфекцій, спричинених бактеріями, грибками, вірусами, найпростішими або гельмінтами з будь-якою локалізацією в організмі, які можуть виникати на тлі застосування кортикостероїдів чи в поєднанні з іншими імуносупресивними засобами, які погіршують 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 схильні 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.

Препарат при активному туберкульозі слід призначати лише у випадках фульмінантного або дисемінованого туберкульозу, коли кортикостероїди необхідно застосовувати у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією.

Якщо кортикостероїди показані хворим із латентним туберкульозом або в період віражу туберкулінових проб, лікування слід проводити під суворим контролем лікаря, оскільки можлива реактивація процесу. Під час тривалої кортикостероїдної терапії таким хворим необхідно призначати відповідне профілактичне лікування.

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 їх відповідь на такі вакцини може бути ослабленою. Зазначені процедури імунізації можна проводити пацієнтам, які отримують кортикостероїди не в імуносупресивних дозах.

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 та потенційно летальною септицемією, спричиненою грамнегативними мікроорганізмами.

Не існує єдиної думки щодо ролі кортикостероїдів у терапії пацієнтів із септичним шоком. У дослідженнях, що проводилися раніше, повідомлялося як про позитивні, так і про негативні наслідки застосування кортикостероїдів у цій клінічній ситуації. Результати досліджень, що проводилися пізніше, свідчили, що кортикостероїди в якості додаткової терапії мали сприятливий вплив для пацієнтів із 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 зумовлювати зменшення летальності, особливо у пацієнтів із септичним шоком, залежним від вазопресорної терапії.

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

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 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 зникає після зменшення дози чи відміни препарату, хоча може виникнути необхідність у призначенні спеціального лікування. Відзначалися реакції з боку психіки при відміні кортикостероїдів; їх 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 пацієнт знаходиться у депресивному настрої чи у нього виникли суїцидальні думки. Пацієнтам/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 незвичайного стресового фактора, 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. При тривалому застосуванні кортикостероїдів можуть 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. Застосування кортикостероїдів було пов'язане з розвитком центральної

серозної хоріопатії, яка може призводити до відшарування сітківки. У пацієнтів, які застосовують глюкокортикоїди, зростає імовірність розвитку вторинних інфекцій ока, спричинених грибами та вірусами.

Хоча у контрольованих клінічних дослідженнях була встановлена ефективність кортикостероїдів щодо прискорення зменшення гострих симптомів 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»).

Розлади з боку опорно-рухового апарату.

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

При тривалій терапії Метилпреднізолоном-ФС необхідно розглянути питання про призначення біфосфонатів хворим на остеопороз або з факторами ризику його розвитку. Факторами ризику остеопорозу є вік від 65 років, часті переломи в анамнезі або у сімейному анамнезі, рання менопауза (до 45 років), пременопаузальна аменорея та невелика маса тіла. Ризик розвитку остеопорозу можна мінімізувати шляхом регулювання дози Метилпреднізолону-ФС, зменшуючи її до найнижчого терапевтичного рівня.

Повідомлялося про випадки гострої міопатії при застосуванні кортикостероїдів у високих дозах, що найчастіше зустрічалися 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 квадрипарезу. Може спостерігатися підвищення рівня креатинкінази. Для покращання клінічного стану або одужання після припинення застосування кортикостероїдів може знадобитися від кількох тижнів до кількох років.

Ендокринна система.

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.

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

Тривале застосування глюкокортикоїдів може пригнічувати гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну систему (вторинна адренкортикальна недостатність), що може сприяти загостренню захворювань та розвитку ускладнень у різних умовах, наприклад, при гострих травмах, захворюваннях або хірургічному втручанні. Ступінь і тривалість адренкортикальної 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. Високі дози метилпреднізолону значно знижують ризик розвитку перерахованих ускладнень.

При тривалому застосуванні глюкокортикоїдів терапію слід припиняти поступово, протягом кількох тижнів, щоб уникнути синдрому відміни та серйозних ускладнень. Довготривалу терапію не можна припиняти раптово також і у випадку вагітності.

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

Наднирковозалозна недостатність, спричинена введенням 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, гормональну терапію необхідно відновити. Оскільки може бути

порушена секреція мінералокортикоїдів, одночасно слід вводити електроліти та/або мінералокортикоїди.

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

Відзначається більш виражений вплив кортикостероїдів на хворих із гіпотиреозом. Хворим на гіпотиреоз або з тяжкими захворюваннями печінки через збільшений ефект метилпреднізолону слід знижувати дозу.

Інші.

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 препаратів, окрім випадків, коли застосовуються високі дози.

Після застосування системних кортикостероїдів повідомлялося про розвиток феохромоцитомного кризу, який може призводити до летального наслідку. Кортикостероїди мають призначатися пацієнтам із підозрюваною або встановленою феохромоцитомою лише після відповідної оцінки співвідношення «ризик/користь».

При лікуванні глюкокортикоїдами протягом тривалого часу рекомендується регулярно контролювати артеріальний тиск, визначати рівень глюкози у сечі та крові, проводити аналіз калу на приховану кров, визначення показників осідання еритроцитів, рентгенологічний контроль хребта. Слід ретельно контролювати електролітний баланс при комбінованому застосуванні метилпреднізолону з діуретиками. 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.

Пацієнтам літнього віку глюкокортикоїди слід призначати з обережністю через підвищений ризик розвитку побічних ефектів (пептична виразка, остеопороз та виразки шкіри).

У дітей, які отримують глюкокортикоїди протягом тривалого часу щоденно по декілька разів на добу, може спостерігатися затримка росту, тому такий режим дозування слід використовувати тільки за абсолютними показаннями. Застосування альтернуючої терапії, як правило, дає змогу уникнути або довести до мінімуму цей побічний ефект.

Не виявлено канцерогенної та мутагенної дії препарату, а також його несприятливого впливу на репродуктивні функції.

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

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції застосовувати Метилпреднізолон-ФС 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. Однак, судячи з усього, кортикостероїди, які призначають вагітним жінкам, не зумовлюють виникнення вроджених вад розвитку.

Незважаючи на результати досліджень у тварин, при застосуванні цього лікарського засобу у період вагітності можливість спричинення шкоди для плода є малоюмовірною.

Адекватних досліджень щодо впливу кортикостероїдів на репродуктивну функцію людини не проводили. Оскільки немає точного підтвердження безпеки застосування кортикостероїдів у період вагітності, ці препарати необхідно призначати лише у разі нагальної потреби. При прийнятті рішення про призначення Метилпреднізолону-ФС вагітним та жінкам, які годують груддю, або жінкам, які можуть завагітніти, необхідно проводити ретельну оцінку співвідношення користі від застосування препарату і потенційного ризику для матері, плода та дитини.

Деякі кортикостероїди легко проникають через плацентарний бар'єр. В одному ретроспективному дослідженні у матерів, які приймали кортикостероїди, відзначалося збільшення частоти випадків низької маси тіла немовлят при народженні. 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.

Лактація. Метилпреднізолон проникає у грудне молоко. Кортикостероїди, що проникають у грудне молоко, можуть пригнічувати ріст і впливати на ендогенне продукування глюкокортикоїдів у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні. Оскільки належних досліджень з вивчення впливу глюкокортикоїдів на репродуктивну функцію людей не проводили, при необхідності застосування препарату матерям, які годують груддю, його слід застосовувати лише у випадках, коли користь від застосування перевищує потенційний ризик для немовляти.

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

Дані про вплив препарату на швидкість реакції не були системно оцінені, але після лікування кортикостероїдами існує ризик виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, вертиго, порушення з боку зору, втома, лабільність настрою. У цьому випадку пацієнтам не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Початкова доза препарату для дорослих може варіювати залежно від показання. При менш тяжких захворюваннях зазвичай бувають достатніми і низькі дози, хоча окремим хворим 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).

Якщо через належний період часу не буде досягнуто задовільного клінічного ефекту, терапію таблетками Метилпреднізолон-ФС слід відмінити і призначити пацієнту альтернативну терапію. Якщо після тривалої терапії препарат 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 препарату. До ситуацій, при яких може виникнути потреба коригування дози препарату, належать: зміни клінічного стану, зумовлені настанням ремісії або загостренням захворювання; індивідуальна відповідь хворого на препарат; вплив на хворого 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 хворого.

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, уранці. Метою такого виду терапії є досягнення у хворого, який потребує тривалої терапії, максимальних переваг застосування кортикостероїдів при зведенні до мінімуму деяких небажаних ефектів, таких

як пригнічення гіпофізарно-наднирковозалозної системи, кушингоїдний стан, синдром відміни кортикостероїдів і пригнічення росту у дітей.

Діти.

Препарат можна застосовувати у педіатричній практиці. Дозу та тривалість терапії лікар визначає індивідуально залежно від віку та тяжкості перебігу захворювання.

Слід ретельно спостерігати за особливостями розвитку і росту дітей при застосуванні тривалої терапії кортикостероїдами. У дітей при тривалому застосуванні препарату 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»).

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.

Розвиток тяжких побічних реакцій залежить від величини дози і тривалості лікування. Побічні реакції зазвичай розвиваються при тривалому лікуванні препаратом, протягом короткого періоду ризик їх виникнення малоймовірний.

З боку шкіри: уповільнення регенерації, потоншення і сухість шкіри, атрофія шкіри; еритема, поява гематом та атрофічних смужок шкіри (стриї); ангіоневротичний набряк, свербіж, кропив'янка, висипання; телеангіектазія, вугрове висипання, гіпергідроз, петехії та екхімози. У хворих, які застосовують кортикостероїди, може розвиватися саркома Капоші.

З боку опорно-рухового апарату: стероїдна міопатія, остеопороз, розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, артралгія, міалгія, нейропатична артропатія, м'язова атрофія, патологічні переломи, компресійні переломи хребта, остеонекроз.

З боку травного тракту: нудота, здуття живота, біль у животі, диспепсія, діарея, пептичні виразки з перфорацією та кровотечею, шлункова кровотеча, езофагіт, виразковий езофагіт, панкреатит, виразковий коліт з можливою перфорацією кишки.

Під час застосування препарату може спостерігатися підвищення активності АлАТ, АсАТ і лужної фосфатази, що зазвичай не є значущим, та оборотне після відміни препарату.

З боку ендокринної системи та порушення метаболізму: пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи; затримка росту у дітей та підлітків; порушення менструального циклу; кушингоїдний синдром; гірсутизм; збільшення маси тіла; зниження толерантності до вуглеводів; маніфестація латентного цукрового діабету; підвищення потреби в інсуліні та пероральних цукрознижувальних препаратів у хворих на цукровий діабет; негативний баланс азоту та кальцію, підвищення рівня кальцію у сечі; підвищення апетиту; порушення мінерального та електролітного балансу; гіпокаліємія та гіпокаліємічний алкалоз, метаболічний ацидоз, епідуральний ліпоматоз. Метилпреднізолон може спричинити затримку рідини та натрію в організмі.

З боку нервової системи: підвищення внутрішньочерепного тиску (з набряком диска зорового нерва (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія)), псевдопухлина мозку, судомні напади, амнезія, запаморочення, головний біль.

Психіатричні розлади: дратівливість, еуфобія, ейфорія, депресія, схильність до суїциду, безсоння, лабільність настрою, психологічна залежність, психотичний розлад (включаючи манію, марення, галюцинації, загострення шизофренії), психотична поведінка, деменція, психози, психічний розлад, зміни особистості, патологічна поведінка, тривожність, порушення сну, когнітивна дисфункція (включаючи амнезію та сплутаність свідомості).

З боку органів зору: задня субкапсулярна катаракта, підвищення внутрішньоочного тиску, глаукома, потоншення рогівки та склери, екзофтальм, центральна серозна хоріоретинопатія.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

З боку імунної системи: гіперчутливість до лікарського засобу (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції), зміна реакцій на шкірні проби.

Інфекції та інвазії: підвищення сприйнятливості до бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій та їх тяжкості з маскуванням симптомів, активізація латентних інфекцій, рецидив латентного туберкульозу, опортуністичні інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: підвищення загальної кількості лейкоцитів при зниженні кількості еозинофілів, моноцитів та лімфоцитів. Може підвищуватися згортання крові, що призводить до тромбозів.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпо- або гіпертензія, емболія, серцева недостатність у кардіологічних хворих, розрив міокарда в зоні перенесеного інфаркту міокарда.

Загальні: нездужання, порушення процесу одужання, підвищена втомлюваність, стійка гикавка при застосуванні препарату у високих дозах, гіпоглікемія.

При раптовій відміні препарату можливий синдром відміни стероїдів. Тяжкість симптомів залежить від міри атрофії надниркових залоз та можуть проявлятися: головним болем, нудотою, блюванням, болем у черевній порожнині, запамороченням, анорексією, підвищенням температури тіла, артеріальною гіпотензією, слабкістю, зміною настрою, летаргією, пропасницею, міалгією, артралгією, ринітом, кон'юнктивітом, десквамацією, болісним свербіжем шкіри, болючими вузлами на шкірі, втратою маси тіла. Вважається, що ці ефекти пов'язані з раптовою зміною концентрації глюкокортикоїдів, а не низькими рівнями кортикостероїдів. У більш тяжких випадках – тяжкі психічні порушення та підвищення внутрішньочерепного тиску, стероїдний псевдоревматизм у пацієнтів з ревматизмом.

Термін придатності. 3 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

Дата останнього перегляду. 04.02.2016 р.