

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### МЕДРОЛ (MEDROL)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* метилпреднізолон; 1 таблетка містить метилпреднізолону 4 мг або 16 мг, або 32 мг;  
*допоміжні речовини:* таблетки, що містять 4 мг метилпреднізолону – лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, сахароза, кальцію стеарат; 16 мг – лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, сахароза, кальцію стеарат, олія мінеральна; 32 мг – лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, сахароза, кальцію стеарат, олія мінеральна.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Кортикостероїди для системного застосування. Глюкокортикоїди. Код АТС N02A B04.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

##### ***Ендокринні захворювання.***

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

Уроджена гіперплазія надниркових залоз.

Негнійний тиреоїдит.

Гіперкальціємія при злоякісних пухлинах.

##### ***Неендокринні захворювання.***

##### ***1. Ревматичні захворювання.***

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

- псоріатичний артрит;
- ревматоїдний артрит, включаючи ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може бути потрібною підтримуюча терапія низькими дозами);
- анкілозуючий спондиліт;
- гострий і підгострий бурсит;
- гострий неспецифічний тендосиновіт;
- гострий подагричний артрит;
- посттравматичний остеоартрит;
- синовіт при остеоартриті;
- епікондиліт.

##### ***2. Колагенози.***

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

- системний червоний вовчак;
- системний дерматоміозит (поліміозит);
- гострий ревмокардит;
- ревматична поліміалгія при гігантоклітинному артеріїті.

##### ***3. Шкірні захворювання.***

- Пухирчатка;
- бульозний герпетиформний дерматит;
- тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона);
- ексfolіативний дерматит;
- фунгоїдний мікоз;

- тяжкий псоріаз;
- тяжкий себорейний дерматит.

#### 4. 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.

#### 5. Захворювання очей.

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

- алергічні крайові виразки рогівки;
- ураження очей, спричинене *Herpes zoster*;
- запалення переднього відділу ока;
- дифузний задній увеїт та хоріоїдит;
- симпатична офтальмія;
- алергічний кон'юнктивіт;
- кератит;
- хоріоретиніт;
- неврит зорового нерва;
- ірит та іридоцикліт.

#### 6. Захворювання органів дихання.

- Симптоматичний саркоїдоз;
- синдром Лефлера, що не піддається терапії іншими методами;
- бериліоз;
- фульмінантний або дисемінований легеневий туберкульоз (застосовується у комбінації з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією);
- аспіраційний пневмоніт.

#### 7. Гематологічні захворювання.

- Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура у дорослих;
- вторинна тромбоцитопенія у дорослих;
- набута (аутоімунна) гемолітична анемія;
- еритробластопенія (еритроцитарна анемія);
- вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія.

#### 8. Онкологічні захворювання.

Як паліативна терапія при таких захворюваннях:

- лейкози і лімфоми у дорослих;
- гострий лейкоз у дітей.

#### 9. набряковий синдром.

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

#### 10. Захворювання травного тракту.

Для виведення хворого з критичного стану при таких захворюваннях:

- виразковий коліт;
- хвороба Крона.

#### 11. Захворювання нервової системи.

- Розсіяний склероз у фазі загострення;
- набряк мозку, спричинений пухлиною мозку.

#### 12. Захворювання інших органів і систем.

- Туберкульозний менінгіт з субарахноїдальним блоком або при загрозі розвитку блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією;
- трихинельоз з ураженням нервової системи або міокарда.

### 13. Трансплантація органів.

**Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до компонентів препарату або до метилпреднізолону в анамнезі.

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

**Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату для дорослих може варіювати залежно від характеру показання. При менш тяжких захворюваннях зазвичай бувають достатніми і більш нижчі дози, хоча окремим пацієнтам можуть знадобитися і вищі стартові дози. Високі дози можуть бути застосовані 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 через належний період часу не буде досягнуто задовільного клінічного ефекту, терапію таблетками метилпреднізолону слід відмінити та призначити пацієнту альтернативну терапію. Якщо після тривалої терапії препарат потрібно відмінити, то рекомендується проводити це поступово, а не раптово.

Якщо внаслідок терапії досягнутий задовільний ефект, слід підібрати пацієнту індивідуальну підтримуючу дозу шляхом поступового зменшення початкової дози через певні проміжки часу до тих пір, поки не буде знайдена найнижча доза, що дозволить підтримувати досягнутий клінічний ефект. Слід пам'ятати, що необхідний постійний контроль дозування препарату. До ситуацій, за яких може виникнути потреба коригування дози препарату, належать: зміни клінічного стану, зумовлені настанням ремісії або загострення захворювання; індивідуальна відповідь пацієнта на препарат; вплив на пацієнта стресових ситуацій, що прямо не пов'язані з основним захворюванням, на яке спрямована терапія. В останньому випадку може виникнути необхідність збільшити дозу метилпреднізолону на певний період часу, що залежить від стану пацієнта.

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

#### АЛЬТЕРНУЮЧА ТЕРАПІЯ (АТ)

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

#### Побічні реакції

Нижче зазначені побічні реакції, пов'язані з лікуванням, вказані за класом систем органів, частотою та ступенем тяжкості. У кожній групі частоти побічні реакції зазначені у порядку зменшення тяжкості. Частота визначена як: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), частота невідома (частота не може бути оцінена, виходячи з наявних даних).

**Інфекції та паразитарні захворювання:** часто – інфекції; нечасто – опортуністичні інфекції; частота невідома – рецидив латентного туберкульозу.

**Новоутворення доброякісні, злоякісні та невстановлені (включаючи цисти та поліпи):** частота невідома – саркома Капоші.

**З боку крові та лімфатичної системи:** частота невідома – лейкоцитоз.

**З боку імунної системи:** частота невідома – гіперчутливість до лікарського засобу (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції), пригнічення реакцій при проведенні шкірних тестів.

**Метаболічні та аліментарні розлади:** часто – затримка натрію, затримка рідини в організмі; частота невідома – гіпокаліємічний алкалоз, метаболічний ацидоз, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні чи пероральних протидіабетичних засобах при цукровому діабеті, підвищений апетит (що може призвести до збільшення маси тіла). Зниження толерантності до вуглеводів, можливий прояв латентного цукрового діабету та підвищена потреба в гіпоглікемічних препаратах у пацієнтів із цукровим діабетом.

*Психічні розлади:* часто – афективний розлад (у тому числі депресивний настрій та ейфорійний настрій); частота невідома – психотичний розлад (зокрема манія, марення, галюцинації та загострення шизофренії), психотична поведінка, афективний розлад (зокрема афективна лабільність, психологічна залежність, суїцидальні думки), психічний розлад, зміни особистості, перепади настрою, сплутаність свідомості, тривожність, патологічна поведінка, безсоння, дратівливість.

*З боку серця:* частота невідома – зміни у водно-електролітному балансі, які в окремих випадках можуть призвести до гіпертонії та застійної серцевої недостатності (у пацієнтів зі схильністю до цього), розрив міокарда в зоні перенесеного інфаркту міокарда.

*З боку судин:* часто – артеріальна гіпертензія; частота невідома – артеріальна гіпотензія, тромбоз.

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

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

*З боку травного тракту:* часто – ускладнення, що впливають на шлунково-кишковий тракт, які можуть викликати або активізувати пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею); частота невідома – здуття живота, біль у животі, діарея, диспепсія, шлункова кровотеча, перфорація кишечника, нудота, езофагіт, виразковий езофагіт, панкреатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* часто – акне, атрофія шкіри; частота невідома – ангіоневротичний набряк, екхімоз, еритема, гірсутизм, гіпергідроз, петехії, свербіж, висипання, стрії шкіри, кропив'янка, телеангіоектазія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* частота невідома – нерегулярні менструації.

*З боку нервової системи:* частота невідома – амнезія, когнітивний розлад, судоми, запаморочення, головний біль, підвищення внутрішньочерепного тиску (з набряком диску зорового нерва (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія)), епідуральний ліпоматоз.

*З боку ендокринної системи:* часто – виникнення кушингоїдного стану; частота невідома – гіпопітуїтаризм, синдром відміни кортикостероїдів. Пригнічення гіпофізарно-надниркової системи, особливо під час стресу. Пригнічення росту в дітей.

*З боку органів зору:* часто – субкапсулярна катаракта; частота невідома – глаукома та екзофтальм, потоншення склери та рогівки, центральна серозна хоріоретинопатія.

*З боку органів слуху та рівноваги:* частота невідома – вертиго.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* часто – порушення одужання; частота невідома – підвищена втомлюваність, загальне нездужання.

*Дослідження:* часто – зниження рівню калію у крові; частота невідома – підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня лужної фосфатази крові, зниження толерантності до вуглеводів, підвищення внутрішньоочного тиску, підвищення рівня кальцію сечі. Негативний баланс азоту.

*Травми, отруєння і ускладнення процедур:* частота невідома – компресійний перелом хребта, розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля).

*Звітування про підозрювані побічні реакції*

Важливо звітувати про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє й надалі контролювати співвідношення «користь/ризик» для лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у галузі охорони здоров'я просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції.

**Передозування.** Не зареєстровано клінічного синдрому гострого передозування кортикостероїдами.

Повідомлення про гостру токсичність та/чи смерть після передозування кортикостероїдами надходили рідко. У випадку передозування не існує специфічного антидоту; проводиться підтримуюче та симптоматичне лікування. Метилпреднізолон піддається діалізу.

**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 плодів. Однак, судячи з усього, кортикостероїди, що призначаються вагітним жінкам, не обумовлюють виникнення вроджених вад розвитку.

Незважаючи на результати досліджень у тварин, при застосуванні цього лікарського засобу під час вагітності і можливість спричинення шкоди для плоду є малоімовірною. Адекватних досліджень впливу кортикостероїдів на репродуктивну функцію людини не проводилося. Оскільки немає належних доказових даних з безпечності кортикостероїдів при їх застосуванні у вагітних жінок, ці препарати при вагітності слід призначати лише за нагальної необхідності.

Деякі кортикостероїди легко проникають через плацентарний бар'єр. В одному ретроспективному дослідженні у матерів, що приймали кортикостероїди, відмічалось збільшення частоти випадків низької ваги немовлят при народженні. Немовлята, матері яких у період вагітності отримували досить високі дози кортикостероїдів, повинні знаходитися під ретельним наглядом для виявлення ознак недостатності кори надниркових залоз, хоча ця недостатність у новонароджених, які зазнавали дії кортикостероїдів внутрішньоутробно, відзначається рідко.

Вплив кортикостероїдів на перебіг і наслідки пологів невідомий.

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

### *Лактація*

Кортикостероїди проникають у грудне молоко. Кортикостероїди, що виділяються в грудне молоко, можуть пригнічувати ріст і впливати на ендогенну продукцію глюкокортикоїдів у немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Оскільки належні дослідження з вивчення впливу глюкокортикоїдів на репродуктивну функцію людей не проводилися, ці лікарські засоби у матерів, що годують груддю, слід застосовувати лише в тих випадках, коли користь від застосування препарату перевищує потенційний ризик для немовляти.

### *Репродуктивна функція*

Результати досліджень на тваринах показали, що кортикостероїди знижують репродуктивну функцію.

**Діти.** Препарат застосовують у педіатричній практиці.

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

У дітей, які отримують глюкокортикоїди щоденно протягом тривалого часу, по декілька разів на добу, може відмичатися затримка 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.

### **Особливості застосування**

#### *Імуносупресивні ефекти/підвищена сприйнятливність до інфекцій*

Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливність 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, грибами, найпростішими чи гельмінтами в будь-якій частині організму, можуть бути пов'язані із застосуванням кортикостероїдів у якості монотерапії або в комбінації з іншими імунодепресантами, що впливають на клітинний імунітет, гуморальний імунітет або функцію нейтрофілів. Ці інфекції можуть бути легкими, але можуть бути і тяжкими, а в деяких випадках – летальними. При збільшенні дози кортикостероїдів частота розвитку інфекційних ускладнень збільшується.

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

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

Застосування кортикостероїдів при активному туберкульозі має обмежуватися випадками фульмінантного або дисемінованого туберкульозу, 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, оскільки можлива реактивація захворювання. Під час тривалої кортикостероїдної терапії таким пацієнтам необхідно отримувати хіміопротифілактичні препарати.

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

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 в якості додаткової терапії мали сприятливий вплив у пацієнтів із септичним шоком, в яких відзначалася недо-статність надниркових залоз. Однак рутинне застосування цих препаратів пацієнтам із септичним шоком не рекомендується. За результатами систематичного огляду даних після коротких курсів високих доз кортикостероїдів таким пацієнтам був зроблений висновок про відсутність доказових даних на користь такого застосування цих препаратів. Однак за даними метааналізу та одного огляду було показано, що більш тривалі (5–11 днів) курси лікування кортикостероїдами у низьких дозах можуть обумовлювати зменшення летальності, особливо у пацієнтів із септичним шоком, залежним від вазопресорної терапії.

#### *Вплив на імунну систему*

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

#### *Вплив на ендокринну систему*

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

Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна адренкортикальна недостатність). Ступінь і тривалість адренкортикальної недостатності варіюють у різних пацієнтів і залежать від дози, частоти, часу застосування, а також тривалості терапії глюкокортикостероїдами. Цей ефект може бути мінімізованим при застосуванні альтернуючої терапії.

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

Надниркова 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, то гормональну терапію необхідно відновити.

Після різкого припинення застосування глюкокортикостероїдів може також розвиватися «синдром відміни» кортикостероїдів, на перший погляд не пов'язаний з недостатністю кори надниркових залоз. До цього синдрому належать такі симптоми, як анорексія, нудота, блювання, млявість, головний біль, підвищення температури тіла, біль у суглобах, десквамація, міалгія, зменшення маси тіла і/або артеріальна гіпотензія, риніт, кон'юнктивіт, болючі шкірні вузли з відчуттям свербіжжю. Вважається, що ці ефекти є наслідком раптової зміни концентрації глюкокортикостероїдів, а не низьких рівнів кортикостероїдів.

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

Відзначається більш виражений вплив кортикостероїдів на хворих із гіпотиреозом.

*Розлади метаболізму та харчування.*

Кортикостероїди, включаючи метилпреднізолон, можуть збільшувати вміст глюкози у крові, погіршувати стан пацієнтів з наявним цукровим діабетом та обумовлювати схильність до цукрового діабету 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 існуюча 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 призначити 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 можливих психічних розладів, які можуть виникнути під час застосування або одразу після поступового зниження дози чи відміни системних кортикостероїдів.

*Розлади з боку нервової системи*

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

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

*Розлади з боку органів зору*

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

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

*Розлади з боку серця та судин*

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

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

Повідомлялося про випадки тромбозу, у тому числі тромбоемболії при застосуванні кортикостероїдів.

Пацієнтам, які мають тромбоемболічні розлади або можуть бути схильні до них, слід дотримуватись обережності при застосуванні кортикостероїдів.

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією кортикостероїди слід застосовувати з обережністю.

*Розлади з боку шлунково-кишкового тракту*

Не існує єдиної думки з приводу того, що саме кортикостероїди спричиняють розвиток пептичної виразки шлунка у ході терапії. Однак глюкокортикостероїдна терапія може маскувати симптоми пептичної виразки, тому можливе виникнення перфорації або кровотечі без вираженого больового синдрому. 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 гепатобіліарної системи*

Високі дози кортикостероїдів можуть спричинити розвиток гострого панкреатиту.

#### *Розлади з боку опорно-рухового апарату*

Повідомлялося про випадки гострої міопатії при застосуванні кортикостероїдів у високих дозах, що найчастіше зустрічалися у пацієнтів з розладами нейром'язової передачі (наприклад, міастенією гравіс) або у пацієнтів, які отримують супутню терапію антихолінергічними засобами, такими як 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.

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

#### *Розлади з боку нирок та сечовидільної системи*

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із нирковою недостатністю.

#### *Дослідження*

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, отруєння і ускладнення процедур*

Системні кортикостероїди не призначені для лікування черепно-мозкових травм і тому не мають бути застосовані у випадку таких травм. Результати багатоцентрового дослідження виявили підвищення смертності через 2 тижні або через 6 місяців після травми в пацієнтів, які застосовували метилпреднізолону натрію сукцинат, порівняно з пацієнтами групи плацебо. Причинний зв'язок із лікуванням метилпреднізолону натрію сукцинатом не встановлений.

#### *Інші*

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Препарат містить сахарозу, що слід враховувати хворим на цукровий діабет.

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

При проведенні лікування кортикостероїдами слід призначати найнижчу дозу, що забезпечує достатній терапевтичний ефект, і коли стає можливим зниження дози, то це зниження слід проводити поступово. Аспірин і нестероїдні протизапальні препарати необхідно з обережністю застосовувати у комбінації з кортикостероїдами.

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

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

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***

Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. CYP3A4 є домінуючим ферментом найбільш поширеного підвиду CYP у печінці дорослих людей. Він каталізує 6- $\beta$ -гідроксилювання стероїдів, який 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 глюкокортикостероїдів, 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. До інгібіторів CYP3A4 відносяться: грейпфрутовий сік; макролідні антибіотики: тролеандоміцин, ізоніазид.

**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 знадобитися збільшення дози метилпреднізолону для досягнення бажаного результату. До таких лікарських засобів відноситься антибіотик, протитуберкульозний засіб – рифампін; протисудомні засоби – фенобарбітал, фентоїн.

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

**ІНДУКТОРИ і СУБСТРАТИ CYP3A4** - протисудомні засоби: карбомазепін.

**ІНГІБІТОРИ і СУБСТРАТИ CYP3A4** – протиблювотні засоби: апрепітант, фосапрепітант; протигрибкові засоби: ітраконазол, кетаконазол; блокатори кальцієвих каналів: дилтіазем; контрацептивні засоби (для перорального застосування): етинілестрадіол/норетиндрон; макролідні антибіотики: кларитроміцин, еритроміцин.

**Імунодепресанти** – циклоспорин:

- при супутньому застосуванні циклоспорину з метилпреднізолоном може відбуватися взаємне інгібування метаболізму, внаслідок чого можуть збільшуватися плазмові концентрації одного з цих лікарських засобів або обох. У зв'язку з цим, можливо, що побічні явища, пов'язані з застосуванням одного з цих лікарських засобів в якості монотерапії, будуть більш ймовірними при їхньому одночасному застосуванні;

- повідомлялося про розвиток судом на фоні одночасного застосування метилпреднізолону і циклоспорину.

**Противірусні препарати: інгібітори ВІЛ-протеази:**

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

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

**ІНГІБІТОРИ АРОМАТАЗИ** – аміноглутетимід.

Пригнічення кори надниркових залоз, спричинене аміноглутетимідом, може загострювати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортикостероїдами.

**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**

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.

### АНТИДІАБЕТИЧНІ ЗАСОБИ

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

Нестероїдні протизапальні засоби: аспірин (ацетилсаліцилова кислота) у високих дозах:

- при супутньому застосуванні кортикостероїдів з НПЗП може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок;

- метилпреднізолон може призводити до збільшення кліренсу аспірину, що застосовували в 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.

Стероїди можуть понижувати терапевтичний ефект антихолінергічних засобів при лікуванні міастенії гравіс.

У випадку застосування кортикостероїдів разом з препаратами, що виводять калій (таких як діуретики), пацієнти мають бути під пильним наглядом щодо можливого розвитку гіпокаліємії. Також існує підвищений ризик розвитку гіпокаліємії у випадку застосування кортикостероїдів разом із амфотерицином В, ксантеном або  $\beta_2$  агоністами.

Терапевтичний ефект від застосування гіпоглікемічних (включаючи інсулін), антигіпертензивних лікарських засобів та діуретиків пригнічується кортикостероїдами. Гіпокаліємічний ефект від застосування ацетазоламід, петльових та тіозидних діуретиків, карбеноксолону підвищується.

### Фармакологічні властивості

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

#### *Вплив на запальний процес та імунну відповідь*

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

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

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

#### *Вплив на вуглеводний і білковий обмін*

Глюкокортикостероїди виявляють катаболічну дію відносно білків. Амінокислоти, що вивільнюються, перетворюються у процесі глюконеогенезу у печінці у глюкозу і глікоген. Споживання глюкози у периферичних тканинах знижується, що може призвести до гіперглікемії і глюкозурії, особливо у хворих, схильних до цукрового діабету.

#### *Вплив на жировий обмін*

Глюкокортикостероїди мають ліполітичну дію, що у першу чергу проявляється у тканинах кінцівок. Глюкокортикостероїди також виявляють ліпогенетичну дію, що найбільш виражена у ділянці грудної клітки, шиї та голови. Все це призводить до перерозподілу жирових відкладень. Максимальна фармакологічна активність глюкокортикостероїдів виявляється тоді, коли пікові концентрації у плазмі крові вже пройдені, тому дія препаратів обумовлена у першу чергу їх впливом на активність ферментів.

#### *Фармакокінетика*

Фармакокінетика метилпреднізолону є лінійною, незалежно від способу застосування. Абсолютна біодоступність метилпреднізолону у здорових людей після перорального застосування в цілому висока (82–89 %). Метилпреднізолон швидко всмоктується і максимальна концентрація метилпреднізолону в плазмі досягається приблизно протягом 1,5–2,3 години (в залежності від дози) після перорального прийому цього лікарського засобу здоровими людьми.

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

В організмі людей метилпреднізолон метаболізується в печінці до неактивних метаболітів. Основними метаболітами є 20- $\alpha$ -гідроксиметилпреднізолон і 20- $\beta$ -гідроксиметилпреднізолон. Його метаболізм у печінці відбувається переважно за участю ізофермента CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

#### **Фармацевтичні характеристики**

**Основні фізико-хімічні властивості:** 4 мг – білі таблетки еліптичної форми з хрестоподібною насічкою з одного боку та маркуванням «UPJOHN» з другого; 16 мг – білі опуклі таблетки еліптичної форми з хрестоподібною насічкою з одного боку та маркуванням «UPJOHN 73» з другого; 32 мг – білі опуклі таблетки еліптичної форми з хрестоподібною насічкою з одного боку та маркуванням «UPJOHN 176» з другого.

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

#### **Умови зберігання**

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

#### **Упаковка**

Таблетки по 4 мг: № 30 таблеток в упаковці (по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці);  
таблетки по 16 мг: № 50 таблеток в упаковці (по 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці);  
таблетки по 32 мг: № 20 (по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці).

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник**

Пфайзер Італія С. р. л./Pfizer Italia S.r.l.

#### **Місцезнаходження**

Локаліта Маріно дель Тронто 63100 Асколі Пісено (АП), Італія/Località Marino del Tronto 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy.