Склад

діюча речовина: метилпреднізолон;

1 флакон містить метилпреднізолону натрію сукцинату 331,5 мг або 1326 мг, еквівалентно 250 мг або 1000 мг метилпреднізолону;

допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат дигідрат, натрію гідрофосфат безводний, натрію гідроксид (для корекції pH).

Лікарська форма

Порошок для розчину для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: аморфна тверда маса білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група

Кортикостероїди для системного застосування. Код АТХ H02A B04.

Фармакодинаміка

Метилпреднізолон є потужним протизапальним стероїдом. Його протизапальна дія перевершує за силою дію преднізолону, спричиняючи при цьому меншу затримку натрію і рідини. Активність відносного ефекту метилпреднізолону натрію сукцинату, що вводиться внутрішньовенно, розрахована за зменшенням кількості еозинофілів, становить не менше 4-кратної активності гідрокортизону натрію сукцинату. Те ж саме стосується активності відносного ефекту метилпреднізолону для перорального застосування та гідрокортизону.

Фармакокінетика

Фармакокінетика метилпреднізолону є лінійною і не залежить від способу застосування. Метилпреднізолон інтенсивно розподіляється в тканинах, проникає через гематоенцефалічний бар’єр і виділяється з грудним молоком. У людини близько 77% метилпреднизолону зв’язується з білками плазми. Метилпреднізолон метаболізується в печінці людини з утворенням неактивних метаболітів. Середній період напіввиведення метилпреднізолону коливається від 1,8 години до 5,2 години. Уявний об’єм розподілу метилпреднізолону становить близько 1,4 мл/кг, а його загальний кліренс становить близько 5-6 мл /хв/кг. Пацієнтам з нирковою недостатністю корекція дози не потрібна.

Метилпреднізолон виводиться за допомогою гемодіалізу.

Показання

Застосування глюкокортикоїдів слід розглядати лише як виключно симптоматичне лікування, за винятком окремих ендокринних розладів, коли глюкокортикоїди призначають як замісну терапію.

Протизапальне лікування

Ревматичні захворювання. Як допоміжна терапія для короткочасного застосування (у разі гострого епізоду або загострення) при таких захворюваннях: посттравматичний остеоартрит; синовіїт при остеоартриті; ревматоїдний артрит, зокрема ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може виникнути потреба у підтримуючій терапії низькою дозою); гострий і підгострий бурсит; епікондиліт; гострий неспецифічний тендосиновіїт; гострий подагричний артрит; псоріатичний артрит; анкілозуючий спондиліт.

Колагенози (системні хвороби сполучної тканини). Під час загострення або як підтримуюча терапія в окремих випадках при таких захворюваннях, як: системний червоний вовчак (та вовчаковий нефрит); гострий ревматичний кардит; системний дерматоміозит (поліміозит); вузликовий періартеріїт; синдром Гудпасчера.

Дерматологічні захворювання: пухирчатка; тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона); ексфоліативний дерматит; бульозний герпетиформний дерматит; тяжкий себорейний дерматит; тяжкий псоріаз; грибоподібний мікоз; кропив’янка.

Алергічні стани. Контроль тяжких або інвалідизуючих алергічних станів, які не піддаються належно проведеному традиційному лікуванню, при таких захворюваннях, як: бронхіальна астма; контактний дерматит; атопічний дерматит; сироваткова хвороба; сезонний або цілорічний алергічний риніт; реакції гіперчутливості на лікарські засоби; кропив’янка; гострий неінфекційний набряк гортані (лікарським засобом першого вибору є епінефрин).

Офтальмологічні захворювання. Тяжкі гострі та хронічні алергічні і запальні процеси в ділянці ока, зокрема: очна форма Herpes zoster; ірит іридоцикліт; хоріоретиніт; дифузний задній увеїт і хоріоїдит; неврит зорового нерва; симпатична офтальмія; запалення середнього сегменту ока; алергічний кон’юнктивіт; алергічні виразки краю рогівки; кератит.

Захворювання шлунково-кишкового тракту. Критичні періоди при таких захворюваннях: виразковий коліт (системна терапія); регіональний ентерит

(системна терапія).

*Респіраторні захворювання:*саркоїдоз легень; бериліоз; фульмінантний або дисемінований туберкульоз легень, при одночасному застосуванні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; синдром Лефлера, який не піддається лікуванню іншими засобами; аспіраційний пневмоніт; середня та тяжка форма пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, у хворих на СНІД (як допоміжна терапія протягом перших 72 годин протипневмоцистної терапії), загострення хронічного обструктивного захворювання легень.

Стани, які супроводжуються набряками. Для індукування діурезу або ремісії при протеїнурії при нефротичному синдромі, протеїнурії без уремії.

Імуносупресивне лікування.

Трансплантація органа.

Лікування гематологічних та онкологічних захворювань

Гематологічні захворювання: набута (аутоімунна) гемолітична анемія; ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура дорослих (лише внутрішньовенно; внутрішньом’язове застосування протипоказане); вторинна тромбоцитопенія дорослих; еритробластопенія (еритроцитарна анемія); вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія.

Онкологічні захворювання. Паліативне лікування таких захворювань, як: лейкози та лімфоми у дорослих; гострий лейкоз у дітей; для покращення якості життя хворих з термінальною стадією ракового захворювання.

Інші

Нервова система: набряк головного мозку, зумовлений первинною або метастатичною пухлиною, і/або допоміжне лікування при хірургічних операціях або променевій терапії; загострення розсіяного склерозу; гостра травма спинного мозку. Лікування необхідно починати в перші вісім годин після травми.

Туберкульозний менінгіт з блокадою субарахноїдального простору або загрозою блокади, при одночасному застосуванні відповідної протитуберкульозної хіміотерапії.

Трихінельоз з ураженням нервової системи або міокарда.

Профілактика нудоти та блювання, що пов’язані з хіміотерапією з приводу злоякісного новоутворення.

Ендокринні розлади

Первинна або вторинна недостатність кори надниркових залоз; гостра недостатність кори надниркових залоз. При цих показаннях препаратами вибору є гідрокортизон або кортизон. За певних обставин можна застосовувати синтетичні аналоги у комбінації з мінералокортикоїдами.

Лікування шокових станів: шок внаслідок недостатності кори надниркових залоз або шок, який не відповідає на традиційне лікування, у разі підтвердженої або ймовірної недостатності кори надниркових залоз (загалом препаратом вибору є гідрокортизон). Якщо мінералокортикоїдні ефекти є небажаними, перевагу можна віддати метилпреднізолону.

Перед хірургічним втручанням та у разі тяжкої травми або захворювання у пацієнтів зі встановленою недостатністю кори надниркових залоз або у разі наявності сумнівів щодо резерву кори надниркових залоз.

Вроджена гіперплазія надниркових залоз; негнійний тиреоїдит; гіперкальціємія, пов’язана зі злоякісним новоутворенням.

Захворювання нирок. Нефротичний синдром (в результаті ідіопатичного або вторинного системного червоного вовчака, індукція ремісії захворювань нирок у пацієнтів без уремії).

Протипоказання

Метилпреднізолону натрію сукцинат протипоказаний: пацієнтам із системними грибковими інфекціями; пацієнтам з підвищеною чутливістю до метилпреднізолону або будь-якого компонента цього лікарського засобу; для застосування шляхом інтратекального введення; для застосування шляхом епідурального введення.

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

Відносні протипоказання.

Особливі групи ризику. За пацієнтами, які належать до нижченаведених особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду: діти, пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, психіатричними симптомами в анамнезі, окремими інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом або певними вірусними захворюваннями, наприклад герпесом або оперізуючим герпесом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Метилпреднізолон – це субстрат ферментів цитохрому Р450 (CYP), який головним чином метаболізується ферментом CYP3A4. CYP3A4 – це основний фермент найпоширенішого підвиду ферментів CYP у печінці дорослої людини. Він каталізує 6β-гідроксилювання стероїдів, що є істотно важливим етапом метаболізму фази I ендогенних і синтетичних кортикостероїдів. Багато інших сполук також є субстратами ферменту CYP3A4, для деяких з них (як і для інших лікарських засобів) було продемонстровано, що вони можуть впливати на метаболізм глюкокортикоїдів шляхом індукції (підвищуючої регуляції) або інгібування ферменту CYP3A4.

ІНГІБІТОРИ CYP3A4. Лікарські засоби, які пригнічують активність CYP3A4, зазвичай знижують печінковий кліренс і підвищують плазмову концентрацію лікарських засобів – субстратів ферменту CYP3A4, таких як метилпреднізолон. У присутності інгібітору CYP3A4 може бути потрібно титрувати дозу метилпреднізолону, щоб уникнути розвитку токсичності кортикостероїду.

Очікується, 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.

ІНДУКТОРИ CYP3A4. Лікарські засоби, які індукують активність CYP3A4, зазвичай підвищують печінковий кліренс, що призводить до зниження плазмової концентрації лікарських засобів, які є субстратами CYP3A4. Супутнє застосування може потребувати збільшення дози метилпреднізолону для досягнення бажаного результату.

СУБСТРАТИ CYP3A4. У присутності іншого субстрату CYP3A4 печінковий кліренс метилпреднізолону може змінюватися, що потребує відповідного корегування дози. Ймовірно, побічні реакції, пов’язані із застосуванням кожного з лікарських засобів окремо, можуть виникати частіше при їхньому сумісному застосуванні.

ЕФЕКТИ, ЗУМОВЛЕНІ НЕ CYP3A4. Інші взаємодії і ефекти, які виникають при застосуванні метилпреднізолону, описані нижче.

Антибактеріальні засоби – фторхінолони. Одночасне застосування фторхінолонів і глюкокортикостероїдів підвищує ризик розриву сухожиль, особливо у літніх пацієнтів.

Антибактеріальні засоби – ізоніазид. ІНГІБІТОР CYP3A4 (метилпреднізолон потенційно може підвищувати швидкість ацетилювання і кліренс ізоніазиду).

Антибіотики, протитуберкульозні засоби – рифампін. ІНДУКТОР CYP3A4.

Антикоагулянти (пероральні). Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти варіює. Повідомляється про підсилення, а також про послаблення дії антикоагулянтів при сумісному застосуванні з кортикостероїдами. Тому слід контролювати показники згортання крові для підтримання бажаної дії антикоагулянтів.

Протисудомні засоби – карбамазепін. ІНДУКТОР CYP3A4 (і СУБСТРАТ).

Протисудомні засоби – фенобарбітал, фенітоїн. ІНДУКТОРИ CYP3A4.

Антихолінергічні засоби – блокатори нервово-м'язової передачі. Кортикостероїди можуть впливати на дію антихолінергічних засобів: при супутньому застосуванні високих доз кортикостероїдів і антихолінергічних засобів, таких як блокатори нервово-м'язової передачі, повідомлялося про розвиток гострої міопатії (див. розділ «Особливості застосування», Вплив на опорно-руховий апарат); у пацієнтів, які приймають кортикостероїди, повідомлялося про антагонізм дії панкуронію і векуронію щодо блокади нервово-м'язової передачі. Таку взаємодію можна очікувати при застосуванні усіх конкурентних блокаторів нервово-м'язової передачі.

Антихолінестеразні засоби. Кортикостероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних засобів при міастенії гравіс.

Протидіабетичні засоби. Оскільки кортикостероїди можуть підвищувати концентрації глюкози в крові, може бути потрібне корегування дози протидіабетичних засобів.

Протиблювотні засоби – апрепітант, фозапрепітант. ІНГІБІТОРИ CYP3A4 (і СУБСТРАТИ).

Протигрибкові засоби – ітраконазол, кетоконазол. ІНГІБІТОРИ CYP3A4 (і СУБСТРАТИ).

Противірусні засоби – інгібітори ВІЛ-протеази. ІНГІБІТОРИ CYP3A4 (і СУБСТРАТИ). Інгібітори протеази, такі як індинавір і ритонавір, можуть підвищувати плазмові концентрації кортикостероїдів. Кортикостероїди можуть індукувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази, що призводить до зниження плазмових концентрацій.

Інгібітори ароматази – аміноглютетимід. Пригнічення надниркових залоз, індуковане аміноглютетимідом, може загострювати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортикоїдами.

Блокатори кальцієвих каналів – дилтіазем. ІНГІБІТОР CYP3A4 (і СУБСТРАТ).

Контрацептиви (пероральні) – етинілестрадіол/норетиндрон. ІНГІБІТОР CYP3A4 (і СУБСТРАТ).

Грейпфрутовий сік. ІНГІБІТОР CYP3A4.

Імуносупресанти – циклоспорин. ІНГІБІТОР CYP3A4 (і СУБСТРАТ). При супутньому застосуванні циклоспорину і метилпреднізолону спостерігається взаємне пригнічення метаболізму, що може підвищувати плазмові концентрації одного з двох або обох лікарських засобів. Тому ймовірно, що побічні реакції, пов’язані із застосуванням кожного лікарського засобу окремо, можуть виникати частіше при їхньому сумісному застосуванні.

При одночасному застосуванні метилпреднізолону та циклоспорину реєструвалися судомні напади.

Імуносупресанти – циклофосфамід, такролімус. СУБСТРАТИ CYP3A4.

Макролідні антибактеріальні засоби – кларитроміцин, еритроміцин. ІНГІБІТОРИ CYP3A4 (і СУБСТРАТИ).

Макролідні антибактеріальні засоби – тролеандроміцин. ІНГІБІТОР CYP3A4.

НПЗП (нестероїдні протизапальні препарати) – високодозовий аспірин (ацетилсаліцилова кислота). При застосуванні кортикостероїдів з НПЗП може підвищуватися частота розвитку шлунково-кишкової кровотечі і виразки. Метилпреднізолон може підвищувати кліренс високодозового аспірину, що може призводити до зниження рівнів саліцилату у сироватці. Припинення лікування метилпреднізолоном може призводити до підвищення рівнів саліцилату у сироватці, що може спричинити підвищення ризику токсичності саліцилату.

Антигіпертензивні засоби.

Кортикостероїди антагонізують гіпотензивну дію усіх антигіпертензивних засобів.

Міфепристон. Після прийому міфепристону дія кортикостероїдів може знизитися протягом 3–4 днів.

Засоби, які виводять калій. Якщо кортикостероїди застосовуються одночасно із засобами, які виводять калій (наприклад з діуретиками), за пацієнтами потрібно ретельно спостерігати щодо розвитку гіпокаліємії. Також існує підвищений ризик гіпокаліємії при супутньому застосуванні кортикостероїдів з амфотерицином В, ксантенами, серцевими глікозидами або бета2-агоністами.

Взаємодії, що мають позитивні наслідки.

Профілактика нудоти та блювання, що пов’язані з хіміотерапією з приводу злоякісного новоутворення.

Хіміотерапія, що викликає легкий або помірний еметогенний ефект. Для посилення ефекту з першою дозою метилпреднізолону можна застосовувати хлорований фенотіазин (за одну годину до хіміотерапії).

Хіміотерапія, що викликає виражений еметогенний ефект. Для посилення ефекту з першою дозою метилпреднізолону можна застосовувати метоклопрамід або бутирофенон (за одну годину до хіміотерапії).

Лікування метилпреднізолоном фульмінантного або дисемінованого туберкульозу легень та туберкульозного менінгіту з блокадою субарахноїдального простору або загрозою блокади проводять одночасно із застосуванням відповідної протитуберкульозної хіміотерапії.

Лікування метилпреднізолоном неопластичних захворювань, наприклад лейкозу та лімфоми, зазвичай проводиться у комбінації з алкілуючим засобом, антиметаболітом та алкалоїдом барвінку.

Особливості застосування

Імуносупресивні ефекти/підвищена сприйнятливість до інфекцій

Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій, можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можливе виникнення нових інфекцій. У разі застосування кортикостероїдів може знижуватися опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Застосування кортикостероїдів як монотерапії або у комбінації з іншими імуносупресивними засобами, які впливають на клітинний, гуморальний імунітет або функцію нейтрофілів, може супроводжуватися розвитком інфекцій, спричинених будь-яким патогеном, зокрема вірусами, бактеріями, грибами, найпростішими та гельмінтами, у будь-якій частині організму. Ці інфекції можуть мати легкий ступінь тяжкості, але можуть бути тяжкими і деколи летальними. З підвищенням доз кортикостероїдів частота виникнення інфекційних ускладнень збільшується.

Пацієнти, які приймають лікарські засоби, що пригнічують імунну систему, є більш сприйнятливими до інфекцій. Наприклад, вітряна віспа та кір можуть мати більш тяжкий перебіг і навіть призвести до смерті у неімунізованих дітей або дорослих, які застосовують кортикостероїди.

Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Убиті або інактивовані вакцини можна вводити пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів; проте відповідь на такі вакцини може бути зниженою. Вказані процедури імунізації можна проводити пацієнтам, які отримують неімуносупресивні дози кортикостероїдів.

Застосування кортикостероїдів при активному туберкульозі слід обмежувати випадками фульмінантного або дисемінованого туберкульозу, при якому для лікування захворювання кортикостероїди призначають у комбінації з відповідним режимом протитуберкульозної терапії. Якщо кортикостероїди показані пацієнтам з латентним туберкульозом або реактивністю на туберкулін, слід проводити ретельне спостереження, оскільки може виникнути реактивація захворювання. Під час тривалої терапії кортикостероїдами ці пацієнти повинні отримувати хіміопрофілактику.

У пацієнтів, які отримували терапію кортикостероїдами, спостерігалася саркома Капоші. Припинення лікування кортикостероїдами може призвести до клінічної ремісії.

Не існує єдиної думки щодо ролі кортикостероїдів у терапії пацієнтів із септичним шоком. Пацієнтам із септичним шоком застосування цих препаратів у плановому порядку не рекомендується.

Вплив на імунну систему

Можуть виникати алергічні реакції. Оскільки рідко у пацієнтів, які отримували терапію кортикостероїдами, реєструвалися шкірні реакції і анафілактичні/анафілактоїдні реакції, перед застосуванням слід вжити відповідних застережних заходів, особливо якщо у пацієнта в анамнезі спостерігалася алергія на будь-який лікарський засіб.

Вплив на ендокринну систему

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

Тривале застосування кортикостероїдів у фармакологічних дозах може призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (вторинна недостатність кори надниркових залоз). Ступінь і тривалість спричиненої недостатності кори надниркових залоз варіюють у пацієнтів і залежать від дози, частоти, часу застосування і тривалості терапії глюкокортикоїдами. Цей ефект можна звести до мінімуму шляхом застосування альтернуючої терапії.

Окрім цього, у разі раптового припинення застосування глюкокортикоїдів може розвиватися гостра недостатність надниркових залоз, яка призводить до летального наслідку.

Розвиток вторинної недостатності кори надниркових залоз, індукованої лікарським засобом, можна звести до мінімуму шляхом поступового зниження дози. Цей тип відносної недостатності може спостерігатися протягом місяців після скасування терапії; тому у разі виникнення стресової ситуації під час цього періоду гормональну терапію необхідно відновити. Оскільки може порушуватися секреція мінералокортикоїдів, одночасно слід застосовувати сіль і/або мінералокортикоїд.

Після раптового припинення застосування глюкокортикоїдів також може розвиватися синдром відміни кортикостероїдів, який, на перший погляд не пов’язаний з недостатністю кори надниркових залоз. Його симптомами є: анорексія, нудота, блювання, млявість, головний біль, підвищення температури тіла, біль у суглобах, лущення шкіри, міалгія, зменшення маси тіла і/або артеріальна гіпотензія. Вважається, що ці ефекти є наслідком раптової зміни концентрації глюкокортикоїдів, а не низьких рівнів кортикостероїдів.

Оскільки глюкокортикоїди здатні спричиняти або загострювати синдром Кушинга, пацієнтам з хворобою Кушинга слід уникати застосування глюкокортикоїдів.

У пацієнтів з гіпотиреозом ефект кортикостероїдів посилюється.

Обмін речовин, метаболізм

Кортикостероїди, зокрема метилпреднізолон, можуть підвищувати рівень глюкози крові, погіршувати перебіг вже існуючого цукрового діабету і сприяти розвитку цукрового діабету у пацієнтів, які отримують тривалу терапію кортикостероїдами.

Психічні розлади

При застосуванні кортикостероїдів можуть виникати психічні розлади, від ейфорії, безсоння, перепадів настрою, змін особистості та тяжкої депресії до явних маніфестацій психозу. Також при застосуванні кортикостероїдів може загострюватися існуюча емоційна нестабільність або схильність до розвитку психозу.

При застосуванні системних кортикостероїдів можуть розвиватися потенційно тяжкі психічні побічні реакції. Зазвичай симптоми з’являються у межах декількох днів або тижнів від початку лікування. Більшість реакцій зникає після зниження дози або припинення лікування, хоча може виникнути необхідність специфічного лікування. Повідомлялося про розвиток психічних розладів після відміни кортикостероїдів; їхня частота невідома. Пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтом, слід проінформувати про необхідність звернутися за медичною допомогою у разі появи психічних симптомів, особливо підозри на депресивний настрій або суїцидальне мислення. Пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтом, слід попередити про можливі психічні порушення, які можуть виникати під час або відразу після поступового зниження дози/відміни системних кортикостероїдів.

При застосуванні системних кортикостероїдів особливу увагу слід приділяти пацієнтам з наявними тяжкими афективними розладами або з такими розладами в анамнезі чи у їхніх родичів першого ступеня. До них належать депресивна або маніакально-депресивна хвороба і попередні стероїдні психози.

Необхідно регулярно здійснювати нагляд за пацієнтами з наявними тяжкими афективними розладами або з такими розладами в анамнезі (особливо з попередніми стероїдними психозами).

Вплив на нервову систему

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із судомами.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з міастенією гравіс.

Використання інтратекального/епідурального шляхів введення препарату було пов’язане з розвитком тяжких медичних реакцій.

Повідомлялося про розвиток епідурального ліпоматозу у пацієнтів, які приймали кортикостероїди, зазвичай при тривалому застосуванні у високих дозах.

Вплив на очі

Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з очною формою простого герпесу через можливість розвитку перфорації рогівки. Також важливо здійснювати нагляд за пацієнтами з глаукомою або з глаукомою в сімейному анамнезі.

Тривале застосування кортикостероїдів може спричиняти розвиток задньої субкапсулярної катаракти і ядерної катаракти (зокрема у дітей), екзофтальму або підвищення внутрішньоочного тиску, що може призводити до розвитку глаукоми з можливим пошкодженням зорових нервів. У пацієнтів, які отримують глюкокортикоїди, також може прискорюватися розвиток вторинних грибкових і вірусних інфекцій ока.

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

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

Якщо у пацієнта виникає помутніння зору або інші порушення зору, він 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.

Вплив на серце

Небажаний вплив глюкокортикоїдів на серцево-судинну систему, такий як розвиток дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, у пацієнтів з уже існуючими факторами ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи може підвищувати ризик додаткових серцево-судинних ефектів, якщо застосовувати глюкокортикостероїди у високих дозах і тривалими курсами. Відповідно, кортикостероїди слід розсудливо застосовувати таким пацієнтам, а також приділяти увагу модифікації ризиків і у разі необхідності проводити додатковий моніторинг серцевої діяльності. Застосування низької дози і альтернуючої терапії може знижувати частоту розвитку ускладнень кортикостероїдної терапії.

Системні кортикостероїди слід з обережністю застосовувати у разі застійної серцевої недостатності і лише за умови нагальної потреби.

Призначаючи цей лікарський засіб, необхідно регулярно проводити контроль стану пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда (надходили повідомлення щодо розриву міокарда).

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

Вплив на судини

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Повідомлялося про виникнення тромбозу, у тому числі венозної тромбоемболії, пов’язаного із застосуванням кортикостероїдів. Тому кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявними тромбоемболічними порушеннями або схильним до їх розвитку.

Вплив на шлунково-кишковий тракт

Доказів того, що кортикостероїди самі по собі є причиною пептичних виразок, які розвиваються під час терапії, не існує; однак терапія глюкокортикоїдами може маскувати симптоми пептичної виразки таким чином, що перфорація або кровотеча можуть виникати за відсутності значного болю. Терапія глюкокортикоїдами може маскувати перитоніт або інші симптоми, асоційовані з розладами шлунково-кишкового тракту, такі як перфорація, обструкція або панкреатит. У комбінації з НПЗП ризик розвитку шлунково-кишкових виразок підвищується.

Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з неспецифічним виразковим колітом, якщо існує ймовірність перфорації, абсцесу або іншої піогенної інфекції, дивертикуліту, нещодавніх кишкових анастомозів, пептичних виразок.

Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти розвиток гострого панкреатиту.

Вплив на гепатобіліарну систему

У результаті внутрішньовенної циклічної пульс-терапії метилпреднізолоном (звичайно в початковій дозі ≥ 1 г/добу) може розвинутися лікарське ураження печінки, у тому числі гострий гепатит або підвищення рівня печінкових ферментів. Повідомлялося про поодинокі випадки гепатотоксичності. Період часу до виникнення даних уражень може становити кілька тижнів або довше. У більшості випадків побічні явища зникали після припинення терапії. Тому необхідний відповідний нагляд.

Вплив на опорно-руховий апарат

При застосуванні високих доз кортикостероїдів повідомлялося про розвиток гострої міопатії, найчастіше у пацієнтів з розладами нервово-м’язової передачі (наприклад з міастенією гравіс) або у пацієнтів, які отримували супутню терапію антихолінергічними засобами, такими як препарати, що блокують нервово-м’язову передачу (наприклад панкуроній). Ця гостра міопатія є генералізованою, може вражати очні і дихальні м’язи і призводити до квадрипарезу. Можливе підвищення рівня креатинкінази. До настання клінічного покращення або одужання після припинення застосування кортикостероїдів може минати від декількох тижнів до декількох років.

Остеопороз є частою побічною реакцією, пов’язаною з тривалим застосуванням великих доз кортикостероїдів, яку, однак, нечасто розпізнають.

Розлади з боку сечовидільної системи

Склеродермічний нирковий криз.

У разі застосування метилпреднізолону пацієнтам із системною склеродермією необхідно дотримуватися обережності, оскільки спостерігалося збільшення частоти випадків розвитку склеродермічного ниркового кризу (можливо з летальним результатом) з артеріальною гіпертензією і зниженим діурезом при застосуванні кортикостероїдів, включаючи метилпреднізолон. Слід належним чином 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 з нирковою недостатністю.

Дослідження

Середні і великі дози гідрокортизону або кортизону можуть спричиняти підвищення артеріального тиску, затримку солі і води в організмі і збільшувати екскрецію калію. При застосуванні синтетичних похідних, за винятком великих доз, ймовірність виникнення цих ефектів є меншою. Може виникнути необхідність обмеження вживання солі і додаткового застосування калію. Усі кортикостероїди збільшують екскрецію кальцію.

Ушкодження, отруєння та ускладнення процедур

Метилпреднізолону натрію сукцинат не слід застосовувати у плановому порядку для лікування травм голови, що було продемонстровано результатами багатоцентрового дослідження. Результати цього дослідження виявили підвищення смертності через 2 тижні або через 6 місяців після травми у

пацієнтів, які застосовували метилпреднізолону натрію сукцинат, порівняно з пацієнтами групи плацебо. Причинний зв’язок з лікуванням метилпреднізолону натрію сукцинатом не встановлений.

Інше

Оскільки ускладнення лікування глюкокортикоїдами залежать від величини дози та тривалості лікування, в кожному окремому випадку слід оцінити співвідношення ризик/користь щодо дози та тривалості лікування та стосовно потреби у застосуванні щоденної чи переривчастої терапії. Для контролю захворювання, яке підлягає лікуванню, слід застосовувати найменшу можливу дозу кортикостероїду, а коли існує можливість знизити дозу, то таке зниження повинно бути поступовим. Аспірин і нестероїдні протизапальні препарати слід застосовувати з обережністю у комбінації з кортикостероїдами.

Повідомлялося про загострення феохромоцитоми, яке може мати летальний наслідок, після застосування системних кортикостероїдів. Пацієнтам із підозрюваною або підтвердженою феохромоцитомою кортикостероїди можна застосовувати лише після належної оцінки співвідношення ризику/користі.

Застосування дітям

Слід здійснювати ретельний нагляд за ростом і розвитком новонароджених і дітей, які отримують тривалу терапію кортикостероїдами.

У дітей, які отримують тривалу щоденну терапію дрібними дозами глюкокортикоїдів, може відмічатися затримка росту, тому застосування такого режиму слід обмежити найбільш невідкладними показаннями. Застосування альтернуючої терапії глюкокортикоїдами зазвичай дає змогу уникнути або звести до мінімуму цю побічну реакцію.

Діти, зокрема новонароджені, які отримують тривалу терапію кортикостероїдами, мають особливий ризик через підвищений внутрішньочерепний тиск.

Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти розвиток панкреатиту у дітей.

Для дозування 250 мг: цей лікарський засіб містить 1,15 ммоль (26,58 мг)/дозу натрію. Для дозування 1000 мг: цей лікарський засіб містить 7,29 ммоль (167,59 мг)/дозу натрію. Слід бути обережним при призначенні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Вплив кортикостероїдів на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами систематично не оцінювався. Після лікування кортикостероїдами можливий розвиток таких побічних реакцій, як запаморочення, вертиго, зорові порушення і підвищена втомлюваність. У разі їх виникнення пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вплив на репродуктивну функцію

Доказів негативного впливу кортикостероїдів на репродуктивну функцію немає. У жінок лікування кортикостероїдами може призвести до порушень менструального циклу.

Вагітність

Здатність кортикостероїдів проникати крізь плаценту відрізняється у окремих препаратів, однак метилпреднізолон проникає крізь плаценту.

Введення кортикостероїдів вагітним тваринам призводило до порушень розвитку плода, включаючи розщеплення піднебіння, внутрішньоутробну затримку росту, і впливало на ріст і розвиток мозку. Немає доказів того, що кортикостероїди призводять до збільшення частоти вроджених аномалій, таких як розщеплення піднебіння, у людини, однак при застосуванні протягом тривалого періоду або багато разів під час вагітності кортикостероїди збільшують ризик внутрішньоутробної затримки росту. Теоретично, гіпоадреналізм може виникати у новонароджених, які зазнавали дії кортикостероїдів внутрішньоутробно, але він зазвичай проходить спонтанно після народження і рідко має клінічне значення.

Немовлята, матері яких отримували значні дози кортикостероїдів під час вагітності, повинні знаходитися під ретельним наглядом для виявлення ознак недостатності кори надниркових залоз. Як і всі ліки, кортикостероїди слід призначати тільки тоді, коли користь для матері та дитини переважує ризики. Однак, якщо застосування кортикостероїдів є важливим, пацієнток з нормальною вагітністю можна лікувати, призначаючи найменші ефективні дози.

Вплив кортикостероїдів на перейми і пологи невідомий.

У новонароджених, матері яких отримували тривале лікування кортикостероїдами під час вагітності, спостерігалася катаракта.

Годування груддю

Кортикостероїди виділяються у грудне молоко у невеликих кількостях, однак дози метилпреднізолону до 40 мг на добу навряд можуть викликати системні ефекти у немовляти. Немовлята, матері яких отримують більш високі дози, мають ризик пригнічення надниркових залоз, але користь грудного вигодовування може переважувати будь-який теоретичний ризик.

Спосіб застосування та дози

Розчин метилпреднізолону натрію сукцинату можна вводити за допомогою внутрішньовенної або внутрішньом’язової ін’єкції чи шляхом внутрішньовенної інфузії. При наданні первинної невідкладної допомоги перевага надається застосуванню у вигляді внутрішньовенної ін’єкції (див. таблицю 1). Дозу для дітей, зокрема для немовлят, можна зменшувати, проте більшою мірою керуватися потрібно тяжкістю стану і відповіддю пацієнта на лікування, а не його віком або масою тіла. Доза повинна становити щонайменше 0,5 мг/кг маси тіла кожні 24 години.

При ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі дорослих препарат застосовують лише внутрішньовенно (внутрішньом’язове застосування протипоказане).

Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю – рекомендована доза становить 30 мг/кг маси тіла при введенні внутрішньовенно протягом щонайменше 30 хвилин. Цю дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4–6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності.

ПУЛЬС-ТЕРАПІЯ у разі дуже серйозного загострення і/або неефективності стандартної терапії, зокрема, нестероїдними протизапальними засобами, солями золота та пеніциламіном. Ревматоїдний артрит: 1 г/добу внутрішньовенно протягом 1, 2, 3 чи 4 днів або 1 г/місяць внутрішньовенно протягом 6 місяців.

Оскільки застосування високих доз кортикостероїдів може спричинити аритмогенну дію, ця терапія повинна обмежуватися умовами стаціонару, де наявні електрокардіограф та дефібрилятор. Дозу слід вводити внутрішньовенно протягом принаймні 30 хвилин, і її введення можна проводити повторно, якщо протягом одного тижня після терапії не спостерігається зменшення симптомів або цього вимагає стан пацієнта.

Профілактика нудоти та блювання, що пов’язані з хіміотерапією з приводу злоякісного новоутворення.

Хіміотерапія, що спричиняє легкий або помірний еметогенний ефект: введення препарату Метипред у дозі 250 мг внутрішньовенно протягом щонайменше 5

хвилин за одну годину до проведення хіміотерапії, на початку хіміотерапії та після закінчення хіміотерапії. Для посилення ефекту з першою дозою препарату Метипред може також застосовуватися хлорований фенотіазин.

Хіміотерапія, що спричиняє виражений еметогенний ефект: Введення препарату Метипред у дозі 250 мг внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин з відповідними дозами метоклопраміду або бутирофенону за одну годину до проведення хіміотерапії, а потім – препарат Метипред у дозі 250 мг внутрішньовенно на початку терапії та після закінчення хіміотерапії.

Гостра травма спинного мозку. Лікування необхідно починати в перші вісім годин після травми.

Якщо лікування почали проводити протягом 3 годин після травми: вводять метилпреднізолон у дозі 30 мг/кг маси тіла внутрішньовенно болюсно протягом 15 хвилин під постійним медичним спостереженням. Після болюсної ін’єкції роблять перерву 45 хвилин, після чого проводять безперервну інфузію препарату у дозі 5,4 мг/кг маси тіла на годину протягом 23 годин.

Якщо лікування почали проводити протягом 3–8 годин після травми: вводять метилпреднізолон у дозі 30 мг/кг маси тіла внутрішньовенно болюсно протягом 15 хвилин під постійним медичним спостереженням. Після болюсної ін’єкції роблять перерву 45 хвилин, після чого проводять безперервну інфузію препарату у дозі 5,4 мг/кг маси тіла на годину протягом 47 годин. Для інфузійної помпи бажано вибирати інше місце для внутрішньовенного ведення, ніж для болюсної ін’єкції.

Така швидкість введення для болюсної ін’єкції можлива лише для цього показання під контролем ЕКГ та із забезпеченням можливості використання дефібрилятора. Болюсне внутрішньовенне введення високих доз метилпреднізолону (дози понад 500 мг протягом менше 10 хвилин) може призвести до виникнення аритмій, судинного колапсу та зупинки серця.

При інших показаннях. Початкова доза становить від 10 до 500 мг залежно від клінічного стану пацієнта та виду захворювання. Великі дози можуть бути потрібні у разі короткочасного лікування тяжких гострих станів, зокрема бронхіальної астми, сироваткової хвороби, уртикарних трансфузійних реакцій та загострень розсіяного склерозу. Початкову дозу до 250 мг включно потрібно вводити внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин, а дози, які перевищують 250 мг, слід вводити протягом принаймні 30 хвилин. Наступні дози можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом’язово з інтервалами, які залежать від відповіді пацієнта та його клінічного стану. Терапія кортикостероїдами застосовується як допоміжна і не замінює традиційну

терапію.

Пневмонія, викликана Pneumocystis carinii, у пацієнтів зі СНІДом: рекомендована доза препарату становить 40 мг внутрішньовенно кожні 6-12 годин з поступовим зниженням дози протягом максимум 21 дня або до припинення лікування пневмоцистної інфекції. Лікування має бути розпочато протягом 72 годин з моменту початку лікування пневмоцистної інфекції.

Дозу необхідно знижувати або відміняти поступово, якщо препарат вводився більше кількох днів. Якщо при хронічному захворюванні виникає спонтанна ремісія, лікування необхідно припинити. Під час тривалої терапії потрібно періодично виконувати звичайні лабораторні дослідження, зокрема аналіз сечі, визначення рівня цукру в крові через дві години після їди, а також контролювати показники артеріального тиску та маси тіла, проводити рентгенографію органів грудної клітки. У пацієнтів з виразками в анамнезі або вираженою диспепсією бажано виконувати рентгенографію верхніх відділів ШКТ. У разі раптового припинення тривалого лікування також необхідно проводити медичне спостереження.

Приготування розчину

Для введення у вигляді внутрішньовенної (або внутрішньом’язової) ін’єкції спочатку готують відновлений розчин шляхом додавання води для ін'єкцій шприцом у флакон з порошком. Одержаний розчин перевіряють візуально на наявність зважених часток і зміни кольору.

Терапію можна починати, ввівши розчин метилпреднізолону натрію сукцинату внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин (дози до 250 мг включно) та протягом принаймні 30 хвилин (дози, що перевищують 250 мг).

Приготування розчину для ін’єкцій (відновлення) Таблиця 1

Розчинники та концентрації	Дози	
	250 мг	1000 мг
Вода для ін’єкцій	4 мл	16 мл
Концентрація розчину	62,5 мг/мл	62,5 мг/мл

Для внутрішньовенної інфузії спочатку приготований розчин можна розвести за допомогою 5% розчину глюкози, ізотонічного фізіологічного розчину або 5% розчину глюкози в ізотонічному фізіологічному розчині.

Приготування розчину для інфузії (розведення) Таблиця 2

Декстроза 5%	Розводять 2 мл (62,5 мг/мл) відновленого розчину до 100 мл розчином для інфузій
Концентрація розчину	1,25 мг/мл
0,9% розчин хлориду натрію	Розводять 2 мл (62,5 мг/мл) відновленого розчину до 100 мл розчином для інфузій
Концентрація розчину	1,25 мг/мл
Декстроза 5% в 0,9% розчині хлориду натрію	Розводять 2 мл (62,5 мг/мл) відновленого розчину до 100 мл розчином для інфузій
Концентрація розчину	1,25 мг/мл

Отримані розчини слід використовувати відразу ж після приготування.

Діти

Препарат можна призначати дітям, у т.ч. немовлятам.

Передозування

Не було відмічено жодного клінічного синдрому гострого передозування при застосуванні кортикостероїдів. Про розвиток гострої токсичності і/або смерті після передозування кортикостероїдами повідомляється рідко. У разі передозування специфічного антидоту не існує; лікування є підтримуючим і симптоматичним. Метилпреднізолон виводиться шляхом діалізу.

Побічні реакції

При введенні протипоказаними шляхами (інтратекально/епідурально) спостерігалися такі побічні реакції: арахноїдити, функціональні шлунково-

кишкові розлади/порушення функції сечового міхура, головний біль, менінгіти, парапарез/параплегія, судоми, розлади чутливості. Частота цих побічних реакцій невідома.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи): синдром лізису пухлини, саркома Капоші.

Інфекції та інвазії: інфекції, опортуністичні інфекції.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: лейкоцитоз.

Порушення з боку імунної системи: реакції гіперчутливості на лікарські засоби (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції з або без судинної недостатності, зупинку серця, бронхоспазм).

Порушення з боку ендокринної системи: інгібування секреції власного АКТГ і кортизолу (при довгостроковій терапії), кушингоїдний синдром, гіпопітуїтаризм, синдром відміни кортикостероїдів, що може проявлятися такими симптомами, як: анорексія, нудота, блювання, млявість, головний біль, підвищення температури тіла, біль у суглобах, лущення шкіри, міалгія, зменшення маси тіла і/або артеріальна гіпотензія.

Порушення з боку метаболізму та харчування: затримка натрію, затримка рідини, порушення толерантності до глюкози, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, метаболічний ацидоз, підвищення потреби в інсуліні (або пероральних гіпоглікемічних препаратах у хворих на цукровий діабет), негативний азотистий баланс (внаслідок катаболізму білка), підвищення рівня сечовини крові, підвищення апетиту (що може призвести до збільшення маси тіла), ліпоматоз, епідуральний ліпоматоз.

Психічні розлади: депресивний настрій, ейфоричний настрій. У дітей найбільш частими небажаними ефектами були зміни настрою, відхилення в поведінці, безсоння, дратівливість, зміна настрою, психологічна залежність, суїцидальні думки, психотичні розлади (включаючи манії, марення, галюцинації і шизофренію або її загострення), сплутаність свідомості, розлад психічного здоров'я, неспокій, зміни особистості, відхилення в поведінці, безсоння, тривога, перепади настрою, дратівливість.

Порушення з боку нервової системи: підвищення внутрішньочерепного тиску (супроводжуване набряком диска зорового нерва [доброякісне підвищення внутрішньочерепного тиску]), судоми, амнезія, когнітивна дисфункція, запаморочення, головний біль, епідуральний ліпоматоз.

Порушення з боку органів зору: катаракта, екзофтальм, глаукома, хоріопатія, центральна серозна хоріопатія, потоншання склери та рогівки, папілоедема з можливим пошкодженням зорового нерва, загострення вірусної або грибкової хвороби, затуманений зір.

Порушення з боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

Порушення з боку серця та судин: артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), порушення серцевого ритму; гіпотонія, тромботичні події, дисліпідемія. Повідомлялося про випадки серцевої аритмії і/або судинного колапсу, і/або зупинки серця після швидкого внутрішньовенного введення великих доз метилпреднізолону натрію сукцинату (більше 0,5 г, введених за період менше 10 хвилин). Під час або після введення великих доз метилпреднізолону натрію сукцинату спостерігалася брадикардія, яка може бути не пов’язаною зі швидкістю або тривалістю інфузії.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: гикавка, легенева емболія.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: пептична виразка (яка може викликати перфорацію або кровотечу), шлункова кровотеча, перфорація кишечнику, панкреатит, перитоніт, виразковий езофагіт, езофагіт, біль у животі, здуття живота, діарея, диспепсія, нудота, кандидозний езофагіт, блювання, поганий присмак у роті.

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів: гепатит, підвищення рівня печінкових ферментів.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: склеродермічний нирковий криз*.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: гематома, атрофія шкіри, акне, ангіоневротичний набряк, петехії, телеангіектазія, стрії, гіпо- та гіперпігментація шкіри, гірсутизм, шкірний висип, еритема, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз, екхімоз.

Порушення з боку скелетно-м’язової і з’єднувальної тканини: затримка росту (у дітей), остеопороз, м'язова слабкість, остеонекроз, патологічні переломи, м'язова атрофія, міопатія, нейропатична артропатія, артралгія, міалгія.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: порушення менструального циклу, аменорея.

Системні порушення та ускладнення у місці введення: порушення загоєння ран, шкірні реакції у місці введення, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, нездужання, симптоми відміни.

Лабораторні та інструментальні дані: зниження рівня калію в крові, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і лужної фосфатази в крові; підвищення внутрішньоочного тиску; зниження толерантності до вуглеводів; підвищення рівня кальцію в сечі, супресія реакції на шкірні тести.

Ушкодження, отруєння та ускладнення після процедур: розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), компресійний перелом хребта.

* У різних популяціях ризик 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 %).

Термін придатності

2 роки.

Хімічна і фізична стабільність після розкриття флакона показує, що препарат слід використовувати негайно або в найкоротший термін після відновлення/розведення.

Відновлені і розведені розчини не слід зберігати в холодильнику.

З мікробіологічної точки зору, якщо спосіб відкриття/відновлення/розведення не виключає ризик мікробного забруднення, препарат слід використовувати негайно. Якщо препарат не використаний негайно, відповідальність за час і умови зберігання після розкриття флакона покладається на користувача.

Умови зберігання

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

Упаковка

По 250 мг 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.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.