

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.09.14 № 636
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0934/01/01
№ UA/0934/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТИПРЕД
(METHYPRED)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить метилпреднізолону 4 мг або 16 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі, круглі, плоскі таблетки зі скошеними краями і рискою.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування.

Код АТХ N02A B04.

Фармакологічні властивості.

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

Глюкокортикоїди, включаючи метилпреднізолон, пригнічують або перешкоджають розвитку тканинної відповіді на різноманітні теплові, механічні, хімічні, інфекційні та імунологічні агенти. Таким чином, глюкокортикоїди діють симптоматично, зменшуючи симптоми захворювання без впливу на причину. Протизапальний ефект метилпреднізолону як мінімум у п'ять разів перевищує ефективність гідрокортизону.

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

Фармакокінетика. Біодоступність перорального метилпреднізолону звичайно становить більше 80 %, але може бути знижуватись до 60 % у разі застосування великих доз.

При пероральному прийомі метилпреднізолону пік концентрації в сироватці крові спостерігається через 1–2 години.

На 77 % метилпреднізолон зв'язується з протеїнами плазми, зв'язок з транскортином незначний. Об'єм розподілу – 1–1,5 л/кг. Метилпреднізолон метаболізується до неактивних метаболітів. Середній кліренс становить 6,5 мл/кг/хв. Тривалість протизапального ефекту становить 18–36 годин. Приблизно 5 % препарату виводиться з організму із сечею. Метилпреднізолон проникає через плаценту і виділяється з грудним молоком. Метилпреднізолон виводиться при

діалізі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ендокринні захворювання.

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

Уроджена гіперплазія надниркових залоз.

Негнійний тиреоїдит.

Гіперкальціємія при онкологічних захворюваннях.

Неендокринні захворювання.

Ревматичні захворювання.

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

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

Колагенози.

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

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

Шкірні захворювання.

- Пухирчатка;
- бульозний герпетиформний дерматит;
- тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона);
- ексфолюативний дерматит;
- грибоподібний мікоз;
- тяжкий псоріаз;
- тяжкий себорейний дерматит.

Алергічні стани.

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

- сезонний або цілорічний алергічний риніт;
- сироваткова хвороба;
- бронхіальна астма;
- медикаментозна алергія;
- контактний дерматит;
- atopічний дерматит.

Захворювання очей.

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

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

Захворювання органів дихання.

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

Гематологічні захворювання.

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

Онкологічні захворювання.

Як паліативна терапія при таких захворюваннях:

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

Набряковий синдром.

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

Захворювання травного тракту.

Для виведення хворого із критичного стану при таких захворюваннях:

- виразковий коліт;
- регіонарний ентерит (хвороба Крона).

Захворювання нервової системи.

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

Захворювання інших органів і систем.

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

Трансплантація органів.

Протипоказання.

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

Підвищена чутливість до метилпреднізолону або до допоміжних речовин.

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-β-гідроксилювання

стероїдів, який є ключовим етапом I фази метаболізму як для ендогенних, так і для синтетичних кортикостероїдів. Багато інших сполук також є субстратами СУР3А4, деякі з них (як і інші лікарські засоби) змінюють метаболізм глюкокортикоїдів, індукуючи (підсилюючи активність) чи інгібуючи ізофермент СУР3А4.

Інгібітори СУР3А4 – лікарські засоби, що інгібують активність СУР3А4, як правило, знижують печінковий кліренс і підвищують плазмові концентрації лікарських засобів-субстратів СУР3А4, таких як метилпреднізолон. У присутності інгібітора СУР3А4, можливо, буде необхідно титрувати дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. До інгібіторів СУР3А4 відносяться: грейпфрутовий сік; макролідні антибіотики (тролеандоміцин).

Індуктори СУР3А4 – лікарські засоби, які стимулюють активність СУР3А4, як правило, підвищують печінковий кліренс, що призводить до зниження плазмових концентрацій лікарських засобів-субстратів СУР3А4. 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 СУР3А4 – присутність іншого субстрату СУР3А4 може призводити до інгібування чи індукції печінкового кліренсу 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 СУР3А4 – протисудомні засоби: карбомазепін.

Інгібітори і субстрати СУР3А4 – 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.

Антихолінестеразні засоби: у хворих на міастенію застосування глюкокортикоїдів і антихолінестеразних засобів може спричинювати м'язову слабкість.

Антикоагулянти (для перорального застосування). Вплив метилпреднізолону на пероральні коагулянти варіабельний, при одночасному застосуванні цих препаратів може розвинутися як посилений, так і послаблений ефект пероральних коагулянтів. Тому для отримання бажаного антикоагулянтного ефекту слід регулярно контролювати показники згортання крові.

Антихолінергічні засоби. Кортикостероїди можуть впливати на ефекти антихолінергічних засобів:

- повідомлялося про випадки гострої міопатії при супутньому застосуванні кортикостероїдів в 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.

Саліцилати та інші нестероїдні протизапальні препарати: одночасне застосування саліцилатів, індометацину та інших нестероїдних протизапальних препаратів може збільшувати частоту шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Метилпреднізолон може збільшувати кліренс ацетилсаліцилової кислоти при тривалому її застосуванні у високих дозах, що може призвести до зменшення рівня саліцилатів в сироватці крові або збільшити ризик інтоксикації саліцилатами при припиненні застосування метилпреднізолону. Ацетилсаліцилова кислота і нестероїдні протизапальні засоби у комбінації з кортикостероїдами слід застосовувати з обережністю при лікуванні хворих на гіпопротромбемію.

Гіпоглікемічні препарати: метилпреднізолон частково пригнічує гіпоглікемічний ефект пероральних антидіабетичних препаратів та інсуліну.

Індуктори ферментів, наприклад барбітурати, фенітоїн, піримідон, карбамазепін і рифампіцин, збільшують системний кліренс метилпреднізолону, таким чином зменшуючи ефект метилпреднізолону практично в 2 рази.

Естрогени можуть потенціювати ефект метилпреднізолону, уповільнюючи його метаболізм. Естрогени зменшують деякі імуносупресивні ефекти метилпреднізолону.

Амфотерицин, діуретики та проносні засоби: метилпреднізолон може збільшувати виведення калію з організму у пацієнтів, які отримують одночасно ці препарати.

Також існує підвищений ризик розвитку гіпокаліємії у випадку застосування кортикостероїдів разом із ксантеном або β_2 антагоністами.

Гіпокаліємічний ефект від застосування ацетазоламід, петльових та тiazидних діуретиків, карбенексолону підвищується.

Цитостатики та імунодепресанти: метилпреднізолон має адитивні імуносупресивні властивості, що може підвищувати терапевтичний ефект або ризик розвитку різних побічних реакцій при одночасному прийомі з іншими імунодепресантами. Тільки деякі з цих ефектів можна пояснити фармакокінетичними взаємодіями. Глюкокортикоїди поліпшують протиблювотну ефективність інших протиблювотних препаратів, які застосовують паралельно при терапії протираковими препаратами, що спричиняють блювання.

Кортикостероїди можуть підвищувати концентрацію такролімусу в плазмі при їх супутньому застосуванні, при їх відміні концентрація такролімусу в плазмі підвищується.

При одночасному застосуванні метилпреднізолону і циклоспорину були відмічені випадки виникнення судом. Оскільки одночасне введення цих препаратів спричиняє взаємне гальмування метаболізму, імовірно, що судоми та інші побічні ефекти, пов'язані із застосуванням кожного з цих препаратів як монотерапії, при їх сумісному застосуванні можуть виникати частіше. Сумісне застосування може призвести до збільшення концентрації інших препаратів у плазмі.

Імунізація: глюкокортикоїди можуть зменшувати ефективність імунізації і збільшувати ризик неврологічних ускладнень. Застосування терапевтичних (імуносупресивних) доз глюкокортикоїдів із живими вірусними вакцинами може збільшити ризик розвитку вірусних захворювань.

Фторхінолони: одночасне застосування може призвести до пошкодження сухожиль.

Інші: повідомлялося про два серйозні випадки гострої міопатії в пацієнтів літнього віку, що отримували доксакаріуму хлорид і метилпреднізолон у високих дозах.

При тривалій терапії глюкокортикоїди можуть зменшувати ефект соматотропіну.

Особливості застосування.

Метилпреднізолон, як і інші глюкокортикоїди, може призводити до загострення деяких основних захворювань.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю і під лікарським контролем хворим на артеріальну гіпертензію, із застійною серцевою недостатністю, психічними розладами, хворим на цукровий діабет, панкреатит, із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (пептична виразка, місцевий ілеїт, виразковий коліт (або інші запальні захворювання кишкового тракту) або дивертикуліт зі збільшеним ризиком кровотечі і перфорації), хворим на остеопороз, глаукому. Пацієнти з порушеннями згортання крові повинні перебувати під ретельним

наглядом лікаря. Також необхідно бути обережними при призначенні препарату пацієнтам, які недавно перенесли інфаркт міокарда, з епілепсією, недавніми анастомозами та нирковою недостатністю.

При застосуванні глюкокортикоїдів утруднена діагностика латентного періоду гіперпаратирозидизму, а також ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, оскільки зменшується больовий синдром.

Метипред може потенціювати ульцерогенну дію саліцилатів та інших нестероїдних протизапальних препаратів.

При одночасному застосуванні метилпреднізолону і антикоагулянтів підвищується ризик шлункового виразкування і кровотечі. Глюкокортикоїди також можуть зменшувати дію антикоагулянтів. Таким чином, режим дозування антикоагулянтів повинен обов'язково супроводжуватися контролем протромбінового часу, а саме міжнародного нормалізованого індексу (МНІ).

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, будь-якої локалізації в організмі, 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.

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, викликану 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 недостатність надниркових залоз. Однак систематичне застосування цих препаратів пацієнтам із септичним шоком не рекомендується. За результатами систематичного огляду даних досліджень після призначення коротких курсів високих доз кортикостероїдів таким пацієнтам був зроблений висновок про відсутність доказових даних на користь такого застосування цих препаратів. Однак за даними метааналізу та одного огляду даних досліджень 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.

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

Застосування кортикостероїдів при активному туберкульозі має обмежуватися випадками фульмінантного або дисемінованого туберкульозу, у цих випадках кортикостероїди застосовують у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією. Якщо кортикостероїди показані пацієнтам з латентним туберкульозом або з віражем туберкулінових проб, то лікування слід проводити під ретельним наглядом лікаря, оскільки можливе загострення захворювання. Під час тривалої кортикостероїдної терапії таким пацієнтам необхідно призначати хіміопрофілактичні препарати.

Існує ризик рецидиву туберкульозу та виникнення ускладнень при вітряній віспі та оперізувальному герпесі.

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

Кров та лімфатична система

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

Імунна система

Можуть розвинути алергічні реакції (наприклад ангіоневротичний набряк).

Ендокринна система

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 глюкокортикоїдами. Цей ефект може бути мінімізованим при застосуванні альтернуючої терапії.

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

Надниркова недостатність, спричинена застосуванням препарату, може бути мінімізована шляхом поступового зниження дози. Цей тип відносної недостатності може утримуватися протягом кількох місяців після відміни терапії; отже якщо у цей період виникнуть стресові ситуації, то гормональну терапію необхідно відновити. Оскільки може бути порушена секреція мінералокортикоїдів, одночасно слід вводити електроліти і/або мінералокортикоїди. Оскільки глюкокортикостероїди можуть викликати чи посилювати синдром Кушинга, пацієнтам із хворобою Кушинга слід уникати їх застосування.

Відзначається більш виражений вплив кортикостероїдів на хворих із гіпотиреоїдизмом.

Метаболізм та харчування

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

Психічні розлади

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

Якщо пацієнт, який отримує стероїдну терапію, зазнає впливу незвичайного стресового фактора, то слід збільшити дозу швидкодіючих стероїдів до, під час і після стресової ситуації.

Розлади з боку нервової системи

Пацієнтам із судомами, а також із міастенією гравіс слід застосовувати кортикостероїди з обережністю.

Органи 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 глюкокортикоїди, зростає ймовірність розвитку вторинних інфекцій ока, спричинених грибами і вірусами.

Розлади з боку серця

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

Розлади з боку судин

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією кортикостероїди слід застосовувати з обережністю.

Шлунково-кишковий тракт

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

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.

Гепатобіліарна система

Відзначається посилення ефектів кортикостероїдів у пацієнтів з цирозом печінки.

Розлади з боку опорно-рухового апарату

Повідомлялося про випадки гострої міопатії при застосуванні кортикостероїдів у високих дозах, що найчастіше зустрічалися у пацієнтів з розладами нейром'язової передачі (наприклад, міастенією гравіс) або у пацієнтів, які 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 глюкокортикоїдів.

Під час тривалої терапії Метипредом необхідно розглядати питання про призначення біфосфонатів хворим на остеопороз або за наявності факторів ризику його розвитку. Ризик розвитку остеопорозу можна мінімізувати шляхом регулювання дози прийому Метипреду, знижуючи її до найнижчого терапевтичного рівня.

Одночасне застосування фторхінолонів та глюкокортикоїдів збільшує ризик пошкодження сухожиль.

Нирки та сечовидільна система

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із нирковою недостатністю.

Результати досліджень

При застосуванні гідрокортизону або кортизону в середніх і високих дозах можливі підвищення артеріального тиску, затримка солей і води, збільшення екскреції калію. Ці ефекти спостерігають рідше при застосуванні синтетичних похідних цих препаратів, окрім випадків, коли застосовуються високі дози. Рекомендується призначення дієти з обмеженням

споживання солі і прийом калієвих харчових добавок. Усі кортикостероїди підвищують екскрецію кальцію.

Травми, отруєння і ускладнення процедур

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

Інші

Препарат містить лактози моногідрат, тому пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Оскільки виникнення ускладнень при лікуванні глюкокортикоїдами 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.

Канцерогенна, мутагенна дія і вплив на репродуктивні функції

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

При тривалому прийомі у дітей можливо уповільнення росту, тому необхідно обмежуватися застосуванням мінімальних доз за визначеними показаннями протягом найкоротшого часу.

Лікування пацієнтів літнього віку слід проводити з обережністю, оскільки літні люди більш сприйнятливі до побічних ефектів, що можуть виникати при прийомі глюкокортикоїдів, наприклад виразка шлунка, остеопороз, атрофія шкіри.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Результати досліджень на тваринах продемонстрували, що введення самкам кортикостероїдів у високих дозах може призводити до виникнення вад розвитку плода. Незважаючи на результати досліджень у тварин, при застосуванні цього лікарського засобу під час вагітності можливість спричинення шкоди для плода є малоімовірною. 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 новонароджених. Хоча недостатність надниркових залоз у новонароджених, які зазнавали дії кортикостероїдів внутрішньоутробно, відмічається рідко, новонароджені від матерів, які отримували досить високі дози кортикостероїдів під час вагітності, повинні знаходитися під ретельним наглядом, для можливості своєчасного виявлення ознак недостатності надниркових залоз.

Вплив кортикостероїдів на перебіг і наслідки пологів невідомий.

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

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

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

Зазвичай препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, але існує ризик виникнення порушень настрою, що може впливати на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

Слід наголосити, що дозування препарату повинно бути індивідуальним і ґрунтуватися на оцінці перебігу захворювання і клінічного ефекту.

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

Альтернуюча терапія

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

Діти.

Препарат застосовують у педіатричній практиці.

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

У дітей, які отримують глюкокортикоїди щоденно протягом тривалого часу по декілька разів на добу, може відмічатися затримка росту. Тому такий режим дозування слід використовувати тільки за 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»).

Передозування.

Передозування метилпреднізолону не супроводжується гострою інтоксикацією. При хронічній інтоксикації, яка виявляється супресією надниркових залоз, необхідно поступово зменшити дозу. При передозуванні рекомендується промивання шлунка і прийом активованого вугілля.

Метилпреднізолон виводиться при діалізі. Антidotу для метилпреднізолону не існує.

Побічні реакції.

При прийомі метилпреднізолону розвиваються такі ж побічні реакції, як і при прийомі інших глюкокортикоїдів. Тривалість терапії і дозування впливають на виникнення побічних реакцій. При довготривалій терапії побічні реакції виникають часто, при короткій тривалості курсу лікування – рідко.

Метилпреднізолон може спричинити затримку рідини та солей.

Оскільки метилпреднізолон у високих дозах призводить до недостатності і атрофії кори надниркових залоз протягом тривалого періоду, у стресових умовах (наприклад операції або інфекції) може розвиватися артеріальна гіпотензія, гіпоглікемія і навіть летальний наслідок, якщо не збільшується доза стероїдів, щоб пристосуватися до стресових умов.

Раптова відміна довготривалої терапії стероїдами може спричинити синдром відміни. Інтенсивність симптомів залежить від ступеня атрофії кори надниркових залоз. У легких випадках можуть з'являтися такі симптоми: головний біль, нудота, біль у животі, запаморочення, відсутність апетиту, перепади настрою, адинамія і гарячка. У тяжких випадках можуть спостерігатися психічні розлади і підвищення внутрішньочерепного тиску. Повідомлялося про летальні випадки після різкої відміни глюкокортикоїдної терапії. У пацієнтів з ревматичними хворобами може розвиватися псевдоревматизм при відміні терапії. У поодиноких випадках повідомлялося про розвиток постстероїдного панікуліту при відміні терапії. Повідомлялося про появу твердих пекучих підшкірних вузликів червоного кольору, що з'являються приблизно через 2 тижні після відміни терапії і зникають спонтанно.

Метилпреднізолон може призвести до алергічних та анафілактичних реакцій.

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

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

Рідко: синдром лізису пухлини.

Порушення з боку імунної системи.

Часто: підвищена чутливість до інфекцій, маскування симптомів інфекції.

Рідко: алергічні та анафілактичні реакції.

Анафілактоїдні реакції, можливе пригнічення реакцій при проведенні шкірних тестів.

Порушення з боку ендокринної системи.

Часто: інгібування ендогенної секреції АКТГ та кортизолу (при тривалому застосуванні), синдром Кушинга, погіршення або розвиток діабетичного стану.

Метаболітичний ацидоз, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні чи пероральних проти діабетичних засобах при цукровому діабеті, підвищений апетит (що може призвести до збільшення маси тіла). Гіпопітуїтризм.

Порушення водно-електролітного балансу.

Часто: гіпокаліємія, затримка натрію.

Гіпокаліємічний алкалоз.

Психічні розлади.

Нечасто: порушення настрою, підвищення концентрації уваги, депресія, манія, психози, безсоння.

Стан ейфорії, марення, загострення шизофренії, психотична поведінка, афективний розлад (включаючи афективну лабільність, психологічну залежність, суїцидальні думки), зміни особистості, перепади настрою, сплутаність свідомості, патологічна поведінка, тривожність, дратівливість, амнезія, когнітивний розлад.

Порушення з боку нервової системи.

Рідко: деменція, підвищення внутрішньочерепного тиску (з набряком диску зорового нерва (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія)), епілептичні напади.

Судоми, невропатична артропатія, артралгія, міалгія.

Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Вертиго.

Порушення з боку органів зору.

Нечасто: збільшення внутрішньоочного тиску, глаукома, катаракта.

Екзофтальм, потоншення склери та рогівки.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Нечасто: артеріальна гіпертензія, тромбоз.

Застійна серцева недостатність (у пацієнтів зі схильністю до її розвитку), емболія, розрив міокарда в зоні перенесеного інфаркту міокарда.

Порушення з боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні розлади.

Рідко: гикавка.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Рідко: виразка шлунка, панкреатит.

Пептична виразка (з можливою перфорацією і кровотечею), перфорація кишечника, шлункова кровотеча, виразковий езофагіт, здуття живота, езофагіт, біль у животі, діарея, диспепсія, нудота.

Порушення з боку гепатобіліарної системи.

Рідко: підвищення рівня печінкових ферментів.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: уповільнення регенерації, атрофія шкіри, поява гематом та атрофічних смужок шкіри (стрії), акне, гірсутизм, екхімоз, пурпура.

Рідко: алергічні дерматити, контактні дерматити, набряк Квінке.

Саркома Капоші, еритема, свербіж, кропив'янка, висипання, гіпергідроз, телеангіоектазія, петехії.

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

Часто: атрофія, міопатія, м'язова слабкість, остеопороз.

Рідко: асептичний остеонекроз, розрив сухожиль.

Патологічні переломи.

Ушкодження, отруєння та ускладнення після процедур.

Компресійний перелом хребта.

Інфекції та інвазії

Інфекції, опортуністичні інфекції, рецидив латентного туберкульозу.

Порушення функції репродуктивної системи і молочних залоз

Нерегулярні менструації.

Лабораторні дослідження.

Зниження толерантності до вуглеводів, підвищення рівня кальцію у сечі.

Загальні порушення.

Часто: уповільнення росту у дітей, набряк.

Підвищена втомлюваність, загальне нездужання, порушення одужання.

Синдром відміни включає наступні симптоми: блювання, млявість, болі у суглобах, десквамацію, міалгію, зниження маси тіла і/чи артеріальну гіпотензію, слабкість, летаргію, риніт, кон'юктивіт, болючі шкірні вузли із відчуттям свербіжжю. Вважається, що ці ефекти пов'язані з раптовою зміною концентрації глюкокортикоїдів, а не з низькими рівнями кортикостероїдів.

Під час кортикостероїдної терапії спостерігається підвищення загальної кількості лейкоцитів при зниженні кількості еозинофілів, моноцитів та лімфоцитів. Маса лімфоїдної тканини зменшується. Під час терапії метилпреднізолоном зростає ризик утворення ниркових каменів і можливе незначне збільшення рівнів лейкоцитів і еритроцитів у сечі.

Можливе підвищення згортання крові, розвиток гіперліпідемії та збільшення ризику атеросклерозу і васкуліту. Можливе погіршення якості сперми, аменорея.

Термін придатності. 5 років.

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

Упаковка.

4 мг – по 30 або 100 таблеток у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

16 мг – по 30 таблеток у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Кусум Фарм»/ Limited liability company «Kusum Pharm».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул.Скрябіна, 54, 40020 м. Суми, Сумська область, Україна/ 54, Skryabina str.,Sumy, 40020, Sumy region, Ukraine.

Дата останнього перегляду. 09.09.2014.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
09.09.14 № 636
Регистрационное удостоверение
№ UA/0934/01/01
№ UA/0934/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

МЕТИПРЕД
(METHYPRED)

Состав:

действующее вещество: 1 таблетка содержит метилпреднизолон 4 мг или 16 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, желатин, магния стеарат, тальк.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: белые или почти белые, круглые, плоские таблетки со скошенными краями и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Кортикостероиды для системного применения.
Код АТХ H02A B04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Эффект метилпреднизолон, как и других глюкокортикоидов, реализуется через взаимодействие со стероидными рецепторами в цитоплазме. Стероидрецепторный комплекс транспортируется в ядро клетки, соединяется с ДНК и изменяет транскрипцию генов для большинства белков. Глюкокортикоиды угнетают синтез многочисленных белков, различных ферментов, вызывающих деструкцию суставов (при ревматоидном артрите), а также цитокинов, играющих важную роль в иммунных и воспалительных реакциях. Индуцируют синтез липокортина – ключевого белка нейроэндокринного взаимодействия глюкокортикоидов, что приводит к уменьшению воспалительного и иммунного ответа.

Глюкокортикоиды, включая метилпреднизолон, подавляют или препятствуют развитию тканевого ответа на многие тепловые, механические, химические, инфекционные и иммунологические агенты. Таким образом, глюкокортикоиды действуют симптоматически, уменьшая проявления заболевания без воздействия на причину. Противовоспалительный эффект метилпреднизолон как минимум в пять раз превышает эффективность гидрокортизон.

Эндокринные эффекты метилпреднизолон заключаются в подавлении секреции АКТГ, ингибирование продукции эндогенного кортизон, при длительном применении вызывают частичную атрофию коры надпочечников. Разовая доза 40 мг метилпреднизолон ингибирует секрецию кортикотропина около 36 часов. Влияют на метаболизм кальция, витамина D, углеводный, белковый и липидный обмен, поэтому у пациентов, принимающих метилпреднизолон, может наблюдаться увеличение содержания глюкозы в крови, уменьшение плотности костной ткани, мышечная атрофия и дислипидемия. Глюкокортикоиды также повышают кровяное давление, моделируют поведение и настроение. Метилпреднизолон практически не обладает минералокортикоидной активностью.

Фармакокинетика. Биодоступность перорального метилпреднизолон обычно составляет более 80 %, но может снижаться до 60 % в случае применения высоких доз.

При пероральном приеме метилпреднизолон пик концентрации в сыворотке крови наблюдается через 1–2 часа.

На 77 % метилпреднизолон связывается с протеинами плазмы, связь с транскортином незначительна. Объем распределения – 1–1,5 л/кг. Метилпреднизолон метаболизируется до

неактивных метаболитов. Средний клиренс составляет 6,5 мл/кг/мин. Продолжительность противовоспалительного эффекта – 18–36 часов. Около 5 % препарата выводится из организма с мочой. Метилпреднизолон проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Метилпреднизолон выводится при диализе.

Клинические характеристики.

Показания.

Эндокринные заболевания.

Первичная и вторичная недостаточность коры надпочечников (при этом препаратами первого ряда являются гидрокортизон или кортизон, при необходимости синтетические аналоги могут применяться в сочетании с минералокортикоидами; одновременное применение минералокортикоидов особенно важно для лечения детей).

Врожденная гиперплазия надпочечников.

Негнойный тиреоидит.

Гиперкальциемия при онкологических заболеваниях.

Неэндокринные заболевания.

Ревматические заболевания.

В качестве дополнительной терапии для кратковременного применения (для выведения больного из острого состояния или при обострении процесса) при следующих заболеваниях:

- псориатический артрит;
- ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит (в отдельных случаях может потребоваться поддерживающая терапия низкими дозами);
- анкилозирующий спондилит;
- острый и подострый бурсит;
- острый неспецифический тендосиновит;
- острый подагрический артрит;
- посттравматический остеоартроз;
- синовит при остеоартрозе;
- эпикондилит.

Коллагенозы.

В период обострения или в отдельных случаях в качестве поддерживающей терапии при следующих заболеваниях:

- системная красная волчанка;
- системный дерматомиозит (полимиозит);
- острый ревмокардит;
- ревматическая полимиалгия при гигантоклеточном артериите.

Кожные заболевания.

- Пузырчатка;
- буллезный герпетиформный дерматит;
- тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса - Джонсона);
- эксфолиативный дерматит;
- грибовидный микоз;
- тяжелый псориаз;
- тяжелый себорейный дерматит.

Аллергические состояния.

Для лечения нижеперечисленных тяжелых и аллергических состояний в случае неэффективности стандартного лечения:

- сезонный или круглогодичный аллергический ринит;
- сывороточная болезнь;
- бронхиальная астма;
- медикаментозная аллергия;
- контактный дерматит;
- атопический дерматит.

Заболевания глаз.

Тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные процессы с поражением глаз, такие как:

- аллергические краевые язвы роговицы;
- поражение глаз, вызванное *Herpes zoster*;
- воспаление переднего сегмента глаза;
- диффузный задний увеит и хориоидит;
- симпатическая офтальмия;
- аллергический конъюнктивит;
- кератит;
- хориоретинит;
- неврит зрительного нерва;
- ирит и иридоциклит.

Заболевания органов дыхания.

- Симптоматический саркоидоз;
- синдром Леффлера, не поддающийся терапии другими методами;
- бериллиоз;
- фульминантный или диссеминированный легочный туберкулез (применяется в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией);
- аспирационный пневмонит.

Гематологические заболевания.

- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых;
- вторичная тромбоцитопения у взрослых;
- приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия;
- эритробластопения (эритроцитарная анемия);
- врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.

Онкологические заболевания.

Как паллиативная терапия при таких заболеваниях:

- лейкозы и лимфомы у взрослых;
- острый лейкоз у детей.

Отечный синдром.

Для индукции диуреза или устранения протеинурии при нефротическом синдроме без уремии, идиопатического типа или вызванной системной красной волчанкой.

Заболевания пищеварительного тракта.

Для выведения больного из критического состояния при таких заболеваниях:

- язвенный колит;
- регионарный энтерит (болезнь Крона).

Заболевания нервной системы.

- Рассеянный склероз в фазе обострения;
- отек мозга, вызванный опухолью мозга.

Заболевание других органов и систем.

- Туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе развития блока, в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией;
- трихинеллез с поражением нервной системы или миокарда.

Трансплантация органов.

Противопоказания.

Туберкулез и другие острые или хронические бактериальные или вирусные инфекции при недостаточной антибиотико- и химиотерапии, системные грибковые инфекции.

Повышенная чувствительность к метилпреднизолону или к вспомогательным веществам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Метилпреднизолон — субстрат фермента цитохрома P450 (CYP), метаболизируется преимущественно с участием изофермента CYP3A4. CYP3A4 является доминирующим ферментом наиболее распространенного подвида CYP в печени взрослых людей. Он

катализирует 6-β-гидроксилирование стероидов, которое является ключевым этапом I фазы метаболизма как для эндогенных, так и для синтетических кортикостероидов. Многие другие соединения также являются субстратами СУР3А4, некоторые из них (как и другие лекарственные средства) изменяют метаболизм глюкокортикоидов, индуцируя (усиливая активность) или ингибируя изофермент СУР3А4.

Ингибиторы СУР3А4 – лекарственные средства, ингибирующие активность СУР3А4, как правило, снижают печеночный клиренс и повышают плазменные концентрации лекарственных средств-субстратов СУР3А4, таких как метилпреднизолон. В присутствии ингибитора СУР3А4, возможно, потребуется титровать дозу метилпреднизолона во избежание стероидной токсичности. К ингибиторам СУР3А4 относятся: грейпфрутовый сок; макролидные антибиотики (тролеандомицин).

Индукторы СУР3А4 – лекарственные средства, которые стимулируют активность СУР3А4, как правило, повышают печеночный клиренс, что приводит к снижению плазменных концентраций лекарственных средств-субстратов СУР3А4. При одновременном применении этих препаратов может потребоваться повышение дозы метилпреднизолона для достижения желаемого результата. К таким лекарственным средствам относятся антибиотик, противотуберкулезное средство – рифампицин; противосудорожные средства – фенобарбитал, фенитоин.

Субстраты СУР3А4 – присутствие другого субстрата СУР3А4 может приводить к ингибированию или индукции печеночного клиренса метилпреднизолона, при этом необходима соответствующая коррекция дозы. Возможно, побочные реакции, связанные с применением одного из таких лекарственных средств в качестве монотерапии, будут более вероятными при их одновременном применении. К таким относятся иммунодепрессанты: циклофосфамид, такролимус.

Индукторы и субстраты СУР3А4 – противосудорожные средства: карбамазепин.

Ингибиторы и субстраты СУР3А4 – противорвотные средства: апрепитант, фосапрепитант; противогрибковые средства: итраконазол, кетаконазол; блокаторы кальциевых каналов: дилтиазем; контрацептивные средства (для перорального применения): этинилэстрадиол/норэтиндрон; макролидные антибиотики: кларитромицин, эритромицин; Иммунодепрессанты – циклоспорин:

- при одновременном применении циклоспорина с метилпреднизолоном может происходить взаимное ингибирование метаболизма, в результате чего могут повышаться плазменные концентрации одного из этих лекарственных средств или обоих. В связи с этим, возможно, побочные явления, связанные с применением одного из этих лекарственных средств в качестве монотерапии, будут более вероятными при их одновременном применении;

- сообщалось о развитии судорог на фоне одновременного применения метилпреднизолона и циклоспорина;

Противовирусные препараты – ингибиторы ВИЧ-протеазы:

- ингибиторы протеазы, такие как индинавир и ритонавир, могут приводить к повышению концентраций кортикостероидов в плазме крови;

- кортикостероиды могут индуцировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, в результате чего снижаются их концентрации в плазме крови.

Антихолинэстеразные средства: у больных миастенией применение кортикостероидов и антихолинэстеразных средств может вызывать мышечную слабость.

Антикоагулянты (для перорального применения). Влияние метилпреднизолона на антикоагулянты для перорального применения является переменным, при одновременном применении этих препаратов может развиваться как усиленный, так и ослабленный эффект пероральных антикоагулянтов. Для получения желаемого антикоагулянтного эффекта следует регулярно контролировать показатели свертываемости крови.

Антихолинергические средства. ГКС могут влиять на эффекты антихолинергических средств:

- сообщалось о случаях острой миопатии при одновременном применении ГКС в высоких дозах и антихолинергических средств, блокирующих нервно-мышечную передачу (см. раздел «Особенности применения»);

- сообщалось об антагонизме с эффектами блокады нервно-мышечной передачи панкурония и векурония у пациентов, применяющих кортикостероиды. Этого взаимодействия можно ожидать для всех конкурентных блокаторов нервно-мышечной передачи.

Салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные препараты: одновременное применение салицилатов, индометацина и других нестероидных противовоспалительных препаратов может повышать частоту желудочно-кишечных кровотечений и изъязвлений. Метилпреднизолон может увеличивать клиренс ацетилсалициловой кислоты при длительном ее применении в высоких дозах, что может привести к уменьшению уровня салицилатов в сыворотке крови или увеличить риск интоксикации салицилатами при прекращении приема метилпреднизолон. Ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные средства в сочетании с кортикостероидами следует применять с осторожностью при лечении больных гипопротромбинемией.

Гипогликемические препараты: метилпреднизолон может частично подавлять гипогликемический эффект пероральных противодиабетических средств и инсулина.

Индукторы ферментов, например барбитураты, фенитоин, пиримидон, карбамазепин и рифампицин, увеличивают системный клиренс метилпреднизолон, тем самым, уменьшая эффекты метилпреднизолон практически в 2 раза.

Эстрогены могут усиливать эффект метилпреднизолон, замедляя его метаболизм. Эстрогены уменьшают некоторые иммуносупрессивные эффекты метилпреднизолон.

Амфотерицин, диуретики и слабительные средства: метилпреднизолон может увеличивать выведение калия из организма у пациентов, получающих одновременно эти препараты.

Также существует повышенный риск развития гипокалиемии в случае применения кортикостероидов совместно с ксантеном или β_2 -антагонистами.

Гипокалиемический эффект от применения адетазоламида, петлевых и тиазидных диуретиков, карбеноксолон повышается.

Цитостатики и иммунодепрессанты: метилпреднизолон обладает аддитивными иммуносупрессивными свойствами, что может повышать терапевтический эффект или риск развития различных побочных реакций при приеме совместно с другими иммунодепрессантами. Только некоторые из этих эффектов можно объяснить фармакокинетическими взаимодействиями. Глюкокортикоиды улучшают противорвотную эффективность других противорвотных препаратов, применяемых параллельно при терапии противораковыми препаратами, вызывающими рвоту.

Кортикостероиды могут повышать концентрацию такролимуса в плазме при их совместном применении, при их отмене концентрация такролимуса в плазме повышается.

При одновременном применении метилпреднизолон и циклоспорин были отмечены случаи возникновения судорог. Поскольку одновременное введение этих препаратов вызывает взаимное торможение метаболизма, вероятно, что судороги и другие побочные эффекты, связанные с применением каждого из этих препаратов в качестве монотерапии, при их совместном применении могут возникать чаще. Совместное применение может вызывать увеличение концентрации других препаратов в плазме.

Иммунизация: глюкокортикоиды могут уменьшать эффективность иммунизации и увеличивать риск неврологических осложнений. Применение терапевтических (иммуносупрессивных) доз глюкокортикоидов с живыми вирусными вакцинами может увеличить риск развития вирусных заболеваний.

Фторхинолоны: одновременное применение может привести к повреждению сухожилий.

Другие: сообщалось о двух серьезных случаях острой миопатии у пожилых пациентов, получающих доксакариума хлорид и метилпреднизолон в высоких дозах.

При длительной терапии глюкокортикоиды могут уменьшать эффект соматотропина.

Особенности применения.

Метилпреднизолон, как и другие глюкокортикоиды, может способствовать обострению некоторых основных заболеваний.

Кортикостероиды должны применяться с осторожностью и под врачебным контролем больным артериальной гипертензией, с застойной сердечной недостаточностью,

психическими расстройствами, большим сахарным диабетом, панкреатитом, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, местный илеит, язвенный колит (или другие воспалительные заболевания кишечника) или дивертикулит с повышенным риском кровотечения и перфорации), большим остеопорозом, глаукомой. Пациенты с нарушением свертывания крови должны находиться под тщательным наблюдением врача. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, которые недавно перенесли инфаркт миокарда, с эпилепсией, недавними анастомозами и почечной недостаточностью.

При применении глюкокортикоидов затруднена диагностика латентного периода гиперпаратиреозидизма, а также осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, поскольку уменьшается болевой синдром.

Метипред может потенцировать ulcerогенное действие салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов.

При одновременном применении метилпреднизолонa и антикоагулянтов повышается риск желудочно-кишечного изъязвления и кровотечения. Глюкокортикоиды также могут уменьшать действие антикоагулянтов. Таким образом, режим дозирования антикоагулянтов должен обязательно сопровождаться контролем протромбинового времени, а именно международного нормализованного индекса (МНИ).

Иммуносупрессивные эффекты/повышенная восприимчивость к инфекциям
Кортикостероиды могут повышать восприимчивость к инфекциям и маскировать некоторые симптомы инфекций, кроме того; на фоне кортикостероидной терапии могут развиваться новые инфекции. При применении кортикостероидов может снижаться резистентность к инфекциям и может наблюдаться неспособность организма локализовать инфекцию. Инфекции, вызванные любым возбудителем, в том числе вирусами, бактериями, грибами, простейшими или гельминтами, любой локализации в организме, могут быть связаны с применением кортикостероидов в качестве монотерапии или в комбинации с другими иммунодепрессантами, влияющими на клеточный, гуморальный иммунитет или функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут быть как легкими, так и тяжелыми, а в некоторых случаях - летальными. При повышении дозы кортикостероидов частота развития инфекционных осложнений возрастает.

Пациенты, которые принимают лекарственные средства, подавляющие иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые люди. Ветряная оспа и корь, например, могут иметь более серьезные или даже летальные последствия у неиммунизированных детей или взрослых, принимающих кортикостероиды.

Кроме того, кортикостероиды следует с большой осторожностью применять у пациентов с подтвержденными или подозреваемыми паразитарными инфекциями, например в случае стронгилоидоза (заражение угрицами). У таких больных иммуносупрессия, индуцированная кортикостероидами, может привести к стронгилоидозной гиперинфекции и диссеминации с распространенной миграцией личинок, что нередко сопровождается тяжелым энтероколитом и потенциально летальной септицемией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами.

Не существует единого мнения относительно роли кортикостероидов в терапии пациентов с септическим шоком. В ранних исследованиях сообщалось как о положительных, так и отрицательных последствиях применения кортикостероидов в этой клинической ситуации. Результаты исследований, проводившихся позже, свидетельствовали о том, что кортикостероиды в качестве дополнительной терапии имели благоприятное влияние у пациентов с септическим шоком, у которых отмечали недостаточность надпочечников. Однако систематическое применение этих препаратов у пациентов с септическим шоком не рекомендуется. По результатам систематического обзора данных исследований после назначения коротких курсов кортикостероидов в высоких дозах таким пациентам был сделан вывод об отсутствии доказательных данных в пользу такого применения этих препаратов. Однако по данным метаанализа и одного обзора было показано, что более длительные (5–11 дней) курсы лечения кортикостероидами в низких дозах могут обуславливать снижение летальности, особенно у пациентов с септическим шоком, зависимым от вазопрессорной

терапии.

Применение живых или живых ослабленных вакцин у пациентов, получающих кортикостероиды в иммуносупрессивных дозах, противопоказано. Пациентам, получающим кортикостероиды в иммуносупрессивных дозах, можно проводить вакцинацию, применяя убитые или инактивированные вакцины, однако их ответ на такие вакцины может быть сниженным. Указанные процедуры иммунизации можно проводить у пациентов, получающих кортикостероиды не в иммуносупрессивных дозах.

Применение кортикостероидов при активном туберкулезе должно ограничиваться случаями фульминантного или диссеминированного туберкулеза, в этих случаях кортикостероиды применяют в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией. Если кортикостероиды показаны пациентам с латентным туберкулезом или виражом туберкулиновых проб, то лечение следует проводить под тщательным наблюдением врача, поскольку возможно обострение заболевания. При длительной кортикостероидной терапии таким пациентам необходимо назначать химиопрофилактические препараты.

Существует риск рецидива туберкулеза и возникновения осложнений при ветряной оспе и опоясывающем герпесе.

Сообщалось о случаях саркомы Капоши у пациентов, получавших терапию кортикостероидами. В таких случаях прекращение терапии кортикостероидами может привести к клинической ремиссии.

Кровь и лимфатическая система

Аспирин и нестероидные противовоспалительные средства в комбинации с кортикостероидами следует применять с осторожностью.

Иммунная система

Могут развиваться аллергические реакции (например ангионевротический отек).

Эндокринная система

Кортикостероиды, применяемые в течение длительного периода в фармакологических дозах, могут приводить к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (вторичная адренкортикальная недостаточность). Степень и продолжительность адренкортикальной недостаточности варьируют у разных пациентов и зависят от дозы, частоты, времени применения, а также продолжительности терапии кортикостероидами. Этот эффект может быть минимизирован при применении альтернирующей терапии.

При внезапной отмене кортикостероидов может развиваться острая недостаточность надпочечников, что может привести к летальному исходу.

Надпочечниковая недостаточность, вызванная применением препарата, может быть минимизирована путем постепенного снижения дозы. Этот тип относительной недостаточности может удерживаться в течение нескольких месяцев после отмены терапии, следовательно, если в этот период возникнут стрессовые ситуации, то гормональную терапию необходимо возобновить. Поскольку может быть нарушена секреция минералокортикоидов, одновременно следует вводить электролиты и/или минералокортикоиды. Поскольку кортикостероиды могут вызывать или усиливать синдром Кушинга, пациентам с болезнью Кушинга следует избегать их применения.

Отмечается более выраженное влияние кортикостероидов на больных гипотиреозом.

Метаболизм и питание

Кортикостероиды, включая метилпреднизолон, могут увеличивать содержание глюкозы в крови, ухудшать состояние пациентов с имеющимся сахарным диабетом и обуславливать предрасположенность к сахарному диабету у пациентов, длительно применяющих кортикостероиды.

Психические расстройства

При применении кортикостероидов возможны различные психические расстройства: от эйфории, бессонницы, изменений настроения, изменений личности до тяжелой депрессии с психотическими манифестациями. Кроме того, на фоне приема кортикостероидов может усиливаться уже существующая эмоциональная нестабильность и склонность к психотическим реакциям.

При применении системных кортикостероидов могут развиваться потенциально тяжелые

психические расстройства (см. раздел «Побочные реакции»). Симптомы обычно возникают в течение нескольких дней или недель с момента начала терапии. Большинство реакций исчезают после снижения дозы или отмены препарата, хотя может потребоваться назначение специального лечения. Отмечали реакции со стороны психики при отмене кортикостероидов; их частота неизвестна. Пациентам/лицам, которые за ними ухаживают, следует рекомендовать обращаться к врачу, если у пациента развиваются любые нарушения со стороны психики, особенно если есть подозрения на то, что он/она находится в депрессивном настроении или у него/нее возникли суицидальные мысли. Пациенты/лица, которые за ними ухаживают, должны проявлять бдительность в отношении возможных психических расстройств, которые могут возникнуть во время применения или сразу после постепенного снижения дозы или отмены системных стероидов.

Если пациент, получающий стероидную терапию, подвергается воздействию необычного стрессового фактора, необходимо повысить дозу быстродействующих стероидов до, во время и после стрессовой ситуации.

Нарушения со стороны нервной системы

У пациентов с судорогами, а также миастенией гравис следует применять кортикостероиды с осторожностью.

Органы зрения

При поражении глаз, вызванном вирусом простого герпеса, кортикостероиды следует применять с осторожностью, так как при этом возможна перфорация роговицы.

При длительном применении кортикостероидов могут развиваться задняя субкапсулярная катаракта и ядерная катаракта (особенно у детей), экзофтальм или повышение внутриглазного давления, что может привести к глаукоме с возможным поражением зрительного нерва. У пациентов, которые применяют кортикостероиды, возрастает вероятность развития вторичных инфекций глаза, вызванных грибами и вирусами.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью системные кортикостероиды следует применять с осторожностью и только в случае крайней необходимости.

Нарушения со стороны сосудов

У пациентов с артериальной гипертензией кортикостероиды следует применять с осторожностью.

Желудочно-кишечный тракт

Не существует единого мнения по поводу того, что именно кортикостероиды вызывают развитие язвенной болезни желудка в ходе терапии. Однако глюкокортикоидная терапия может маскировать симптомы пептической язвы, поэтому возможно возникновение перфорации или кровотечения без выраженного болевого синдрома.

Кортикостероиды следует назначать с осторожностью при неспецифическом язвенном колите, если есть риск перфорации, образование абсцесса или другой гнойной инфекции; при дивертикулите; в случае недавно наложенных кишечных анастомозов; при активной или латентной пептической язве.

Гепатобилиарная система

Отмечают увеличение выраженности эффектов кортикостероидов у пациентов с циррозом печени.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Сообщалось о случаях острой миопатии при применении кортикостероидов в высоких дозах, которые чаще выявляли у пациентов с расстройствами нейромышечной передачи (например, миастенией гравис) или у пациентов, получающих терапию антихолинэргическими средствами, такими как средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (например, панкуроний). Эта острая миопатия – генерализованная, может поражать мышцы глаз и дыхательные мышцы и приводить к квадрипарезу. Возможно повышение уровня креатинкиназы. Для улучшения клинического состояния или выздоровления после прекращения применения кортикостероидов может потребоваться от нескольких недель до нескольких лет.

Остеопороз является распространенным (но редко диагностированным) побочным

эффектом, ассоциированным с длительным применением высоких доз глюкокортикоидов. Во время длительной терапии Метипредом необходимо рассмотреть вопрос о назначении бисфосфонатов больным остеопорозом или больным с факторами риска его развития. Риск развития остеопороза можно минимизировать путем регулирования дозы Метипреда, снижая ее до самого низкого терапевтического уровня.

Одновременное применение фторхинолонов и глюкокортикоидов повышает риск повреждения сухожилий.

Почки и мочевыделительная система

Кортикостероиды следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью.

Результаты исследований

При применении гидрокортизона или кортизона в средних и высоких дозах возможно повышение артериального давления, задержка солей и воды, увеличение экскреции калия. Эти эффекты реже отмечают при применении синтетических производных этих препаратов, кроме случаев, когда применяются высокие дозы. Рекомендуется соблюдение диеты с ограничением потребления соли и прием калиевых пищевых добавок. Все кортикостероиды повышают экскрецию кальция.

Травмы, отравления и осложнение процедур

Системные кортикостероиды не следует применять в высоких дозах при лечении пациентов с травматическими поражениями головного мозга.

Другое

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять это лекарственное средство.

Поскольку возникновение осложнений при лечении глюкокортикоидами зависят от дозы препарата и продолжительности терапии, в каждом случае следует проводить тщательную оценку соотношения пользы от применения препарата и потенциального риска при определении как дозы и продолжительности лечения, так и выбора режима применения – ежедневного или прерывистым курсом.

При проведении лечения кортикостероидами следует назначать минимальную дозу, которая обеспечивает достаточный терапевтический эффект, и когда становится возможным снижение дозы, его следует проводить постепенно.

Канцерогенное, мутагенное действие и влияние на репродуктивные функции

Не выявлено канцерогенного и мутагенного действия препарата, а также его неблагоприятного воздействия на репродуктивные функции.

При длительном приеме у детей возможно замедление роста, поэтому необходимо ограничиваться приемом минимальных доз по определенным показателям в течение самого короткого периода времени.

Лечение пациентов пожилого возраста следует проводить с осторожностью, так как пожилые люди более восприимчивы к побочным эффектам, которые могут возникать при приеме глюкокортикоидов, таким как язва желудка, остеопороз, атрофия кожи.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Результаты исследований на животных показали, что введение самкам кортикостероидов в высоких дозах может приводить к возникновению пороков развития плода.

Несмотря на результаты исследований у животных, при применении этого лекарственного средства во время беременности возможность причинения вреда для плода является маловероятной. Исследований влияния кортикостероидов на репродуктивную функцию человека не проводилось. Поскольку нет надлежащих доказательных данных относительно безопасности кортикостероидов при их применении у беременных женщин, эти препараты во время беременности следует назначать только при крайней необходимости.

Некоторые кортикостероиды легко проникают через плацентарный барьер. В одном ретроспективном исследовании у матерей, принимавших кортикостероиды, отмечалось увеличение частоты случаев низкого веса новорожденных. Хотя недостаточность

надпочечников у новорожденных, подвергавшихся воздействию кортикостероидов внутривутробно, отмечается редко, новорожденные от матерей, которые получали достаточно высокие дозы кортикостероидов во время беременности, должны находиться под тщательным наблюдением, для возможности своевременного выявления признаков недостаточности надпочечников.

Влияние кортикостероидов на течение и последствия родов неизвестно.

При назначении кортикостероидов беременным и женщинам, которые кормят грудью, или женщинам, планирующим беременность, следует тщательно оценить соотношение пользы от применения препарата для матери и потенциального риска для плода.

Кортикостероиды выделяются в грудное молоко. Кортикостероиды, выделяемые в грудное молоко, могут подавлять рост и влиять на эндогенную продукцию глюкокортикоидов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Поскольку надлежащие исследования по изучению влияния кортикостероидов на репродуктивную функцию людей не проводились, это лекарственное средство у матерей, которые кормят грудью, следует применять лишь в тех случаях, когда польза от применения препарата превышает потенциальный риск для младенца.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Обычно, препарат не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами, но существует риск возникновения нарушений настроения, что может влиять на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Влияние кортикостероидов на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, не было систематически оценено. После лечения кортикостероидами, возможно возникновение таких побочных реакций, как головокружение, вертиго, нарушение со стороны органа зрения, усталость. В этом случае пациентам не следует управлять автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Начальная доза препарата Метипред для взрослых может составлять от 4 мг до 48 мг метилпреднизолона в сутки, в зависимости от характера заболевания. При менее тяжелых заболеваниях обычно бывают достаточными и более низкие дозы, хотя отдельным больным могут потребоваться более высокие стартовые дозы. Высокие дозы могут применяться при таких заболеваниях и состояниях, как рассеянный склероз (200 мг/сут), отек мозга (200-1000 мг/сут) и трансплантация органов (до 7 мг/кг/сут).

Если в результате терапии достигнут удовлетворительный эффект, следует подобрать больному индивидуальную поддерживающую дозу путем постепенного уменьшения начальной дозы через определенные промежутки времени до тех пор, пока не будет найдена самая низкая доза, которая позволит поддерживать достигнутый клинический эффект. Следует помнить, что необходим постоянный контроль режима дозирования препарата. Могут возникнуть ситуации, при которых нужно корректировать дозу; к ним относятся изменения клинического состояния, обусловленные наступлением ремиссии или обострения заболевания, индивидуальная реакция больного на препарат, а также влияние на больного стрессовых ситуаций, прямо не связанных с основным заболеванием, на которое направлена терапия; в последнем случае может возникнуть необходимость увеличить дозу препарата на определенный период времени, что зависит от состояния больного. Нужная доза может варьировать и должна подбираться индивидуально, в зависимости от характера заболевания и реакции больного на терапию.

Следует отметить, что дозировка препарата должна быть индивидуальной и основываться на оценке течения заболевания и клинического эффекта.

Отмену препарата нельзя проводить внезапно, это следует делать постепенно.

Альтернирующая терапия

Альтернирующая терапия - это такой режим дозирования кортикостероидов, при котором удвоенная суточная доза кортикостероида назначается через день, утром. Целью такого вида терапии является достижение у больного, нуждающегося в длительной терапии, максимального

клинического эффекта и при этом сведение к минимуму некоторых нежелательных эффектов, таких как угнетение гипофизарно-надпочечниковой оси, синдром Кушинга, синдром отмены кортикостероидов и замедление роста у детей.

Дети.

Препарат применяют в педиатрической практике.

Следует тщательным образом следить за особенностями развития и роста детей, в т.ч. младенцев, при применении длительной терапии кортикостероидами.

У детей, которые получают глюкокортикоиды ежедневно в течение длительного времени по несколько раз в сутки, может отмечаться задержка роста. Поэтому такой режим дозирования следует использовать только по наиболее неотложным показаниям. Применение альтернирующей терапии, как правило, дает возможность избежать этого побочного эффекта или свести его к минимуму (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Передозировка.

Передозировка метилпреднизолона не сопровождается острой интоксикацией. При хронической интоксикации, которая проявляется супрессией надпочечников, необходимо постепенно уменьшать дозу. При передозировке рекомендуется промывание желудка и прием активированного угля. Метилпреднизолон выводится при диализе. Антидота для метилпреднизолона не существует.

Побочные реакции.

При приеме метилпреднизолона развиваются такие же побочные реакции, как и при приеме других глюкокортикоидов. Длительность терапии и дозирование влияют на возникновение побочных реакций. При длительной терапии побочные реакции возникают часто, при короткой продолжительности курса лечения – редко.

Метилпреднизолон может вызвать задержку жидкости и солей.

Поскольку метилпреднизолон в высоких дозах вызывает недостаточность и атрофию коры надпочечников в течение длительного периода, в стрессовых условиях (например операции или инфекции) может развиваться артериальная гипотензия, гипогликемия и даже летальный исход, если не увеличивается доза стероидов, чтобы приспособиться к стрессовым условиям.

Внезапная отмена длительной терапии стероидами может вызывать синдром отмены.

Интенсивность симптомов зависит от степени атрофии коры надпочечников. В легких случаях могут появляться следующие симптомы: головная боль, тошнота, боль в животе, головокружение, отсутствие аппетита, перепады настроения, адинамия и лихорадка. В тяжелых случаях могут наблюдаться психические расстройства и повышение внутричерепного давления. Сообщалось о летальных случаях после резкой отмены глюкокортикоидной терапии. У пациентов с ревматическими болезнями может развиваться псевдоревматизм при отмене терапии.

В единичных случаях сообщалось о развитии постстероидного панникулита при отмене терапии. Сообщалось о появлении твердых жгучих подкожных узелков красного цвета, которые появляются приблизительно через 2 недели после отмены терапии и исчезают спонтанно.

Метилпреднизолон может привести к аллергическим и анафилактическим реакциям.

Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы).

Редко: синдром лизиса опухоли.

Нарушения со стороны иммунной системы.

Часто: повышенная чувствительность к инфекциям, маскировка симптомов инфекции.

Редко: аллергические и анафилактические реакции.

Анафилactoидные реакции, возможно угнетение реакций при проведении кожных тестов.

Нарушения со стороны эндокринной системы.

Часто: ингибирование эндогенной секреции АКТГ и кортизола (при длительном применении), синдром Кушинга, ухудшение или развитие диабетического состояния.

Метаболическим ацидоз, нарушение толерантности к глюкозе, повышение потребности в инсулине или пероральных противодиабетических средствах при сахарном диабете, повышенный аппетит (что может привести к увеличению массы тела). Гипопитуитаризм.

Нарушения водно-электролитного баланса.

Часто: гипокалиемия, задержка натрия.

Гипокалиемический алкалоз.

Психические расстройства.

Нечасто: нарушение настроения, повышение концентрации внимания, депрессия, мания, психозы, бессонница.

Состояние эйфории, бред, обострение шизофрении, психотическое поведение, аффективное расстройство (включая аффективную лабильность, психологическую зависимость, суицидальные мысли), изменения личности, перепады настроения, спутанность сознания, патологическое поведение, тревожность, раздражительность, амнезия, когнитивное расстройство.

Нарушения со стороны нервной системы.

Редко: деменция, повышение внутричерепного давления (с отеком диска зрительного нерва (доброкачественная внутричерепная гипертензия)), эпилептические припадки.

Судороги, невропатическая артропатия, артралгия, миалгия.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.

Вертиго.

Нарушения со стороны органов зрения.

Нечасто: повышение внутриглазного давления, глаукома, катаракта.

Экзофтальм, истончение склеры и роговицы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Нечасто: артериальная гипертензия, тромбоз.

Застойная сердечная недостаточность (у пациентов со склонностью к ее развитию), эмболия, разрыв миокарда в зоне перенесенного инфаркта миокарда.

Нарушения со стороны респираторной системы, торакальные и медиастинальные расстройства.

Редко: икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Редко: язва желудка, панкреатит.

Пептическая язва (с возможной перфорацией и кровотечением), перфорация кишечника, желудочное кровотечение, язвенный эзофагит, вздутие живота, эзофагит, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы.

Редко: повышение уровня печеночных ферментов.

Нарушение со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто: замедление регенерации, атрофия кожи, появление гематом и атрофических полосок кожи (стрии), акне, гирсутизм, экхимозы, пурпура.

Редко: аллергические дерматиты, контактные дерматиты, отек Квинке.

Саркома Капоши, эритема, зуд, крапивница, сыпь, гипергидроз, телеангиоэктазия, петехии.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани.

Часто: атрофия, миопатия, мышечная слабость, остеопороз.

Редко: асептический остеонекроз, разрыв сухожилий .

Патологические переломы.

Повреждения, отравления и осложнения после процедур.

Компрессионный перелом позвоночника.

Инфекции и инвазии

Инфекции, оппортунистические инфекции, рецидив латентного туберкулеза.

Нарушение функции репродуктивной системы и молочных желез

Нерегулярные менструации.

Лабораторные исследования.

Снижение толерантности к углеводам, повышение уровня кальция в моче.

Общие нарушения .

Часто: замедление роста у детей, отек.

Повышенная утомляемость, общее недомогание, нарушение выздоровления.

Синдром отмены включает следующие симптомы: рвота, вялость, боли в суставах, десквамацию, миалгии, снижение массы тела и/или артериальную гипотензию, слабость, летаргию, ринит, конъюнктивит, болезненные кожные узлы с ощущением зуда. Считается, что эти эффекты связаны с внезапным изменением концентрации глюкокортикоидов, а не с низкими уровнями кортикостероидов.

При кортикостероидной терапии наблюдается повышение общего количества лейкоцитов при снижении количества эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов. Масса лимфоидной ткани уменьшается. Во время терапии метилпреднизолоном увеличивается риск образования почечных камней, и возможно незначительное увеличение уровней лейкоцитов и эритроцитов в моче.

Может повышаться свертываемость крови, развитие гиперлипидемии и увеличение риска атеросклероза и васкулита. Возможно ухудшение качества спермы, аменорея.

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

4 мг – по 30 или 100 таблеток во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

16 мг – по 30 таблеток во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места ведения деятельности.

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Производитель.

Общество с ограниченной ответственностью «Кусум Фарм» / Limited liability company «Kusum Pharm».

Местонахождение производителя и его адрес места ведения деятельности.

Ул.Скрябина, 54, 40020 г. Сумы, Сумская область, Украина / 54, Skryabina str., Sumy, 40020, Sumy region, Ukraine.

Дата последнего пересмотра. 09.09.2014.