

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 N02A 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 CYP3A4, некоторые из них (как и другие лекарственные средства) изменяют метаболизм глюкокортикоидов, индуцируя (усиливая активность) или ингибируя изофермент CYP3A4.

Ингибиторы CYP3A4 – лекарственные средства, ингибирующие активность CYP3A4, как правило, снижают печеночный клиренс и повышают плазменные концентрации

лекарственных средств-субстратов СYP 3A4, таких как метилпреднизолон. В присутствии ингибитора СYP3A4, возможно, потребуется титровать дозу метилпреднизолона во избежание стероидной токсичности. К ингибиторам СYP3A4 относятся: грейпфрутовый сок; макролидные антибиотики (тролеандомицин).

Индукторы СYP3A4 – лекарственные средства, которые стимулируют активность СYP3A4, как правило, повышают печеночный клиренс, что приводит к снижению плазменных концентраций лекарственных средств-субстратов СYP3A4. 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 СYP3A4 – присутствие другого субстрата СYP3A4 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 СYP3A4 – противосудорожные средства: карбамазепин.

Ингибиторы и субстраты СYP3A4 – 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 метилпреднизолона. 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 метилпреднизолона, тем самым, уменьшая эффекты метилпреднизолона практически в 2 раза.

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

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, карбеноксолона 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 метилпреднизолона и циклоспорина 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, больным 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), больным 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 септициемией, 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 внутриутробно, 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.

Анафилактоидные 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). Гипопитуитризм.

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.

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

Местонахождение производителя и его адрес места ведения деятельности.

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

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

Дата последнего пересмотра. 09.09.2014.