

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.06.2016 № 610
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15196/01/01
№ UA/15196/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТИПРЕД
(METHYPRED)

Склад:

діюча речовина: метилпреднізолон;

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

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

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування.

Код АТХ Н02А В04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетика.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протизапальне лікування

Ревматичні захворювання. Як допоміжна терапія для короточасного застосування (у разі гострого епізоду або загострення) при таких захворюваннях: посттравматичний

остеоартрит; синовіт при остеоартриті; ревматоїдний артрит, зокрема ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може виникнути потреба у підтримуючій терапії низькою дозою); гострий і підгострий бурсит; епікондиліт; гострий неспецифічний тендосиновіт; гострий подагричний артрит; псоріатичний артрит; анкілозуючий спондиліт. *Колагенози (системні хвороби сполучної тканини)*. Під час загострення або як підтримуюча терапія в окремих випадках при таких захворюваннях, як: системний червоний вовчак (та вовчаковий нефрит); гострий ревматичний кардит; системний дерматоміозит (поліміозит); вузликовий періартеріт; синдром Гудпасчера.

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

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

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

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

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

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

Імуносупресивне лікування.

Трансплантація органа.

Лікування гематологічних та онкологічних захворювань

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

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

Інші

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

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

Трихінельоз з ураженням нервової системи або міокарда.

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

Ендокринні розлади

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

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

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

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

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

Противоказання.

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

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

Відносні протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метилпреднізолон – це субстрат ферментів цитохрому P450 (CYP), який головним чином метаболізується ферментом CYP3A4. CYP3A4 – це основний фермент найпоширенішого підвиду ферментів CYP у печінці дорослої людини. Він каталізує б β -гідроксилування стероїдів, що є істотно важливим етапом метаболізму фази I ендogenous і синтетичних кортикостероїдів. Багато інших сполук також є субстратами ферменту CYP3A4, для деяких з них (як і для інших лікарських засобів) було продемонстровано, що вони можуть впливати на метаболізм глюкокортикоїдів шляхом індукції (підвищуючої регуляції) або інгібування ферменту CYP3A4.

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

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

СУБСТРАТИ CYP3A4. У присутності іншого субстрату CYP3A4 печінковий кліренс метилпреднізолону може змінюватися, що потребує відповідного корегування дози.

Ймовірно, побічні реакції, пов'язані із застосуванням кожного з лікарських засобів окремо, можуть виникати частіше при їхньому сумісному застосуванні.

ЕФЕКТИ, ЗУМОВЛЕНІ НЕ СУРЗА4. Інші взаємодії і ефекти, які виникають при застосуванні метилпреднізолону, описані нижче.

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

Антибактеріальні засоби – ізоніазид. ІНГІБІТОР СУРЗА4 (метилпреднізолон потенційно може підвищувати швидкість ацетилювання і кліренс ізоніазиду).

Антибіотики, протитуберкульозні засоби – рифампін. ІНДУКТОР СУРЗА4.

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

Протисудомні засоби – карбамазепін. ІНДУКТОР СУРЗА4 (і СУБСТРАТ).

Протисудомні засоби – фенобарбітал, фенітоїн. ІНДУКТОРИ СУРЗА4.

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

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

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

Протиблювотні засоби – апрепітант, фозапрепітант. ІНГІБІТОРИ СУРЗА4 (і СУБСТРАТИ).

Противірусні засоби – ітраконазол, кетоконазол. ІНГІБІТОРИ СУРЗА4 (і СУБСТРАТИ).

Противірусні засоби – інгібітори ВІЛ-протеази. ІНГІБІТОРИ СУРЗА4 (і СУБСТРАТИ).

Інгібітори протеази, такі як індинавір і ритонавір, можуть підвищувати плазмові концентрації кортикостероїдів. Кортикостероїди можуть індукувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази, що призводить до зниження плазмових концентрацій.

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

Блокатори кальцієвих каналів – ділтіазем. ІНГІБІТОР СУРЗА4 (і СУБСТРАТ).

Контрацептиви (пероральні) – етинілестрадіол/норетиндрон. ІНГІБІТОР СУРЗА4 (і СУБСТРАТ).

Грейпфрутовий сік. ІНГІБІТОР СУРЗА4.

Імуносупресанти – циклоспорин. ІНГІБІТОР СУРЗА4 (і СУБСТРАТ). При супутньому застосуванні циклоспорину і метилпреднізолону спостерігається взаємне пригнічення метаболізму, що може підвищувати плазмові концентрації одного з двох або обох лікарських засобів. Тому ймовірно, що побічні реакції, пов'язані із застосуванням кожного лікарського засобу окремо, можуть виникати частіше при їхньому сумісному застосуванні. При одночасному застосуванні метилпреднізолону та циклоспорину реєструвалися судомні напади.

Імуносупресанти – циклофосфамід, такролімус. СУБСТРАТИ СУРЗА4.

Макролідні антибактеріальні засоби – кларитроміцин, еритроміцин. ІНГІБІТОРИ СУРЗА4 (і СУБСТРАТИ).

Макролідні антибактеріальні засоби – тролеандроміцин. ІНГІБІТОР СУРЗА4.

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

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

Взаємодії, що мають позитивні наслідки.

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

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

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

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

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

Особливості застосування.

Імуносупресивні ефекти/підвищена сприйнятливність до інфекцій

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

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

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

Застосування кортикостероїдів при активному туберкульозі слід обмежувати випадками фульмінантного або дисемінованого туберкульозу, при якому для лікування захворювання кортикостероїди призначають у комбінації з відповідним режимом протитуберкульозної терапії. Якщо кортикостероїди показані пацієнтам з латентним туберкульозом або

реактивністю на туберкулін, слід проводити ретельне спостереження, оскільки може виникнути реактивація захворювання. Під час тривалої терапії кортикостероїдами ці пацієнти повинні отримувати хіміопротекцію.

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

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

Вплив на імунну систему

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

Вплив на ендокринну систему

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

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

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

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

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

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

У пацієнтів з гіпотиреозом ефект кортикостероїдів посилюється.

Обмін речовин, метаболізм

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

Психічні розлади

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

При застосуванні системних кортикостероїдів можуть розвиватися потенційно тяжкі психічні побічні реакції. Зазвичай симптоми з'являються у межах декількох днів або тижнів від початку лікування. Більшість реакцій зникає після зниження дози або припинення

лікування, хоча може виникнути необхідність специфічного лікування. Повідомлялося про розвиток психічних розладів після відміни кортикостероїдів; їхня частота невідома. Пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтом, слід проінформувати про необхідність звернутися за медичною допомогою у разі появи психічних симптомів, особливо підозри на депресивний настрій або суїцидальне мислення. Пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтом, слід попередити про можливі психічні порушення, які можуть виникати під час або відразу після поступового зниження дози/відміни системних кортикостероїдів.

Вплив на нервову систему

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із судомами.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з міастенією гравіс.

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

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

Вплив на очі

Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з очною формою простого герпесу через можливість розвитку перфорації рогівки.

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

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

Вплив на серце

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

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

Вплив на судини

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

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

Вплив на шлунково-кишковий тракт

Доказів того, що кортикостероїди самі по собі є причиною пептичних виразок, які розвиваються під час терапії, не існує; однак терапія глюкокортикоїдами може маскувати симптоми пептичної виразки таким чином, що перфорація або кровотеча можуть виникати за відсутності значного болю. У комбінації з НПЗП ризик розвитку шлунково-кишкових виразок підвищується. Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з неспецифічним виразковим колітом, якщо існує ймовірність розвитку перфорації, абсцесу або іншої піогенної інфекції, дивертикуліту, нещодавніх кишкових анастомозів, активних або латентних пептичних виразок.

Вплив на гепатобіліарну систему

У результаті внутрішньовенної циклічної пульс-терапії метилпреднізолоном (звичайно в початковій дозі ≥ 1 г/добу) може розвинути лікарське ураження печінки, у тому числі

гострий гепатит або підвищення рівня печінкових ферментів. Повідомлялося про поодинокі випадки гепатотоксичності. Період часу до виникнення даних уражень може становити кілька тижнів або довше. У більшості випадків побічні явища зникали після припинення терапії. Тому необхідний відповідний нагляд.

Вплив на опорно-руховий апарат

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

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

Розлади з боку сечовидільної системи

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з нирковою недостатністю.

Дослідження

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

Ушкодження, отруєння та ускладнення процедур

Метилпреднізолону натрію сукцинат не слід застосовувати у плановому порядку для лікування травм голови, що було продемонстровано результатами багатоцентрового дослідження. Результати цього дослідження виявили підвищення смертності через 2 тижні або через 6 місяців після травми у пацієнтів, які застосовували метилпреднізолону натрію сукцинат, порівняно з пацієнтами групи плацебо. Причинний зв'язок з лікуванням метилпреднізолону натрію сукцинатом не встановлений.

Інше

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

Застосування дітям

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

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

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

Високі дози кортикостероїдів можуть спричинити розвиток панкреатиту у дітей.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вплив на репродуктивну функцію

Доказів негативного впливу кортикостероїдів на репродуктивну функцію немає.

Вагітність

У ході досліджень на тваринах встановлено, що високі дози кортикостероїдів при вагітності можуть спричинити вади розвитку плода. Однак кортикостероїди не спричиняють розвитку вроджених аномалій при застосуванні вагітним жінкам. Проте оскільки дослідження за участю людей не виключають шкідливого впливу метилпреднізолону натрію сукцинату, препарат слід застосовувати під час вагітності лише у разі нагальної потреби.

Деякі кортикостероїди легко проходять крізь плаценту. У рамках одного ретроспективного дослідження було виявлено підвищення частоти випадків низької маси тіла у новонароджених, матері яких отримували кортикостероїди. За цими новонародженими слід ретельно спостерігати щодо наявності ознак недостатності надниркових залоз, хоча недостатність надниркових залоз у новонароджених, які піддавалися впливу кортикостероїдів внутрішньоутробно, спостерігається рідко.

Вплив кортикостероїдів на перейми і пологи невідомий.

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

Годування груддю

Кортикостероїди проникають у грудне молоко.

Кортикостероїди, присутні у грудному молоці, можуть затримувати ріст і впливати на ендогенну продукцію глюкокортикоїдів у новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні. Оскільки відповідні дослідження впливу глюкокортикоїдів на репродуктивну функцію людини не проводилися, ці лікарські засоби потрібно застосовувати жінкам, які годують груддю, лише тоді, коли користь терапії переважає потенційний ризик для новонародженого.

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

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

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

Хіміотерапія, що спричиняє легкий або помірний еметогенний ефект: введення препарату Метипред у дозі 250 мг внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин за одну годину до проведення хіміотерапії, на початку хіміотерапії та після закінчення хіміотерапії. Для посилення ефекту з першою дозою препарату Метипред може також застосовуватися хлорований фенотіазин.

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

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

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

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

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

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

*Пневмонія, викликана *Pneumocystis carinii*, у пацієнтів зі СНІДом:* рекомендована доза препарату становить 40 мг внутрішньовенно кожні 6-12 годин з поступовим зниженням дози протягом максимум 21 дня або до припинення лікування пневмоцистної інфекції. Лікування має бути розпочато протягом 72 годин з моменту початку лікування пневмоцистної інфекції. Дозу необхідно знижувати або відмінити поступово, якщо препарат вводився більше кількох днів. Якщо при хронічному захворюванні виникає спонтанна ремісія, лікування необхідно припинити. Під час тривалої терапії потрібно періодично виконувати звичайні лабораторні дослідження, зокрема аналіз сечі, визначення рівня цукру в крові через дві години після їди, а також контролювати показники артеріального тиску та маси тіла, проводити

рентгенографію органів грудної клітки. У пацієнтів з виразками в анамнезі або вираженою диспепсією бажано виконувати рентгенографію верхніх відділів ШКТ. У разі раптового припинення тривалого лікування також необхідно проводити медичне спостереження.

Приготування розчину

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

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

Приготування розчину для ін'єкцій (відновлення)

Таблиця 1

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

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

Приготування розчину для інфузії (розведення)

Таблиця 2

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

Отримані розчини слід використовувати відразу ж після приготування.

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

Передозування.

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

Побічні реакції.

При введенні протипоказаними шляхами (інтратекально/епідурально) спостерігалися такі побічні реакції: арахноїдити, функціональні шлунково-кишкові розлади/порушення функції сечового міхура, головний біль, менінгіти, парепарез/параплегія, судоми, розлади чутливості. Частота цих побічних реакцій невідома.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кістки та поліпи): синдром лізису пухлини.

Інфекції та інвазії: інфекції, опортуністичні інфекції.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: лейкоцитоз.

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

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

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

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

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

Порушення з боку органів зору: катаракта, екзофтальм, глаукома, хоріопатія, центральна серозна хоріопатія.

Порушення з боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

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

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

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

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

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: периферичні набряки, гематома, атрофія шкіри, акне, ангіоневротичний набряк, петехії, стрії, гіпопигментація шкіри, гірсутизм, шкірний висип, еритема, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз, екхімоз.

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

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: порушення менструального циклу.

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

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

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

Термін придатності. 2 роки.

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

Відновлені і розведені розчини не слід зберігати в холодильнику.

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

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Сумісність та стабільність розчинів метилпреднізолону натрію сукцинату для внутрішньовенного введення та їхніх сумішей з іншими внутрішньовенними лікарськими засобами залежить від рН суміші, концентрації, часу, температури та власне здатності метилпреднізолону розчинятися.

Для того щоб уникнути проблем із сумісністю і стабільністю, метилпреднізолону натрію сукцинат рекомендується вводити окремо від інших сполук, які вводяться внутрішньовенно. До лікарських засобів, які характеризуються фізичною несумісністю з метилпреднізолону натрію сукцинатом у розчині, належать (перелік не є вичерпним): алопуринол натрію, доксапраму гідрохлорид, тайгециклін, дилтіазему гідрохлорид, кальцію глюконат, векуронію бромід, рокуронію бромід, цизатракурію безилат, глікопіролат, пропофол.

Упаковка.

По 250 або 1000 мг у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 21.06.2016.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
21.06.2016 № 610
Регистрационное удостоверение
№ UA/15196/01/01
№ UA/15196/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

МЕТИПРЕД
(METHYPRED)

Состав:

действующее вещество: метилпреднизолон;

1 флакон содержит метилпреднизолон натрия сукцината 331,5 мг или 1326 мг, эквивалентно 250 мг или 1000 мг метилпреднизолон;

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфат дигидрат, натрия гидрофосфат безводный, натрия гидроксид (для коррекции pH).

Лекарственная форма. Порошок для раствора для инъекций.

Основные физико-химические свойства: аморфная твердая масса белого или почти белого цвета.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Метилпреднизолон является мощным противовоспалительным стероидом. Его противовоспалительное действие превосходит по силе действие преднизолон, вызывая при этом меньшую задержку натрия и жидкости. Активность относительного эффекта метилпреднизолон натрия сукцината, вводимого внутривенно, рассчитанная по уменьшению количества эозинофилов, составляет не менее 4-кратной активности гидрокортизон натрия сукцината. То же самое применимо к активности относительного эффекта метилпреднизолон для перорального применения и гидрокортизон.

Фармакокинетика.

Фармакокинетика метилпреднизолон является линейной и не зависит от способа применения. Метилпреднизолон интенсивно распределяется в тканях, проникает через гематоэнцефалический барьер и выделяется с грудным молоком. У человека около 77% метилпреднизолон связывается с белками плазмы. Метилпреднизолон метаболизируется в печени человека с образованием неактивных метаболитов. Средний период полувыведения метилпреднизолон колеблется от 1,8 часа до 5,2 часа. Кажущийся объем распределения метилпреднизолон составляет около 1,4 мл/кг, а его общий клиренс составляет около 5-6 мл/мин/кг. Пациентам с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Метилпреднизолон выводится с помощью гемодиализа.

Клинические характеристики.

Показания.

Применение глюкокортикоидов следует рассматривать только лишь как исключительно симптоматическое лечение, за исключением отдельных эндокринных расстройств, когда глюкокортикоиды назначаются в качестве заместительной терапии.

Противовоспалительное лечение

Ревматические заболевания. В качестве вспомогательной терапии для кратковременного применения (в случае острого эпизода или обострения) при таких заболеваниях: посттравматический остеоартрит; синовит при остеоартрите; ревматоидный артрит, в частности ювенильный ревматоидный артрит (в отдельных случаях может возникнуть потребность в поддерживающей терапии низкой дозой); острый и подострый бурсит; эпикондилит; острый неспецифический тендосиновит; острый подагрический артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит.

Коллагенозы (системные болезни соединительной ткани). Во время обострения или в качестве поддерживающей терапии в отдельных случаях при таких заболеваниях, как: системная красная волчанка (и волчаночный нефрит); острый ревматический кардит; системный дерматомиозит (полимиозит); узелковый периартериит; синдром Гудпасчера.

Дерматологические заболевания: пузырчатка; тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона); эксфолиативный дерматит; буллезный герпетиформный дерматит; тяжелый себорейный дерматит; тяжелый псориаз; микоз; крапивница.

Аллергические состояния. Контроль тяжелых или инвалидизирующих аллергических состояний, которые не поддаются должным образом проведенному традиционному лечению, при таких заболеваниях, как: бронхиальная астма; контактный дерматит; атопический дерматит; сывороточная болезнь; сезонный или круглогодичный аллергический ринит; реакции гиперчувствительности на лекарственные средства; крапивница; острый неинфекционный отек гортани (лекарственным средством первого выбора является эпинефрин).

Офтальмологические заболевания. Тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные процессы в участке глаза, в частности: глазная форма Herpes zoster; ирит, иридоциклит; хориоретинит; диффузный задний увеит и хориоидит; неврит зрительного нерва; симпатическая офтальмия; воспаление среднего сегмента глаза; аллергический конъюнктивит; аллергические язвы края роговицы; кератит.

Заболевания желудочно-кишечного тракта. Критические периоды при таких заболеваниях: язвенный колит (системная терапия); региональный энтерит (системная терапия).

Респираторные заболевания: саркоидоз легких; бериллиоз; фульминантный или диссеминированный туберкулез легких, при одновременном применении с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией; синдром Леффлера, который не поддается лечению другими средствами; аспирационный пневмонит; средняя и тяжелая форма пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, у больных СПИДом (в качестве вспомогательной терапии в течение первых 72 часов противопневмоцистной терапии); обострение хронического обструктивного заболевания легких.

Состояния, которые сопровождаются отеками. Для индуцирования диуреза или ремиссии при протеинурии при нефротическом синдроме, протеинурии без уремии.

Иммуносупрессивное лечение

Трансплантация органа.

Лечение гематологических и онкологических заболеваний

Гематологические заболевания: приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура взрослых (только внутривенно; внутримышечное применение противопоказано); вторичная тромбоцитопения взрослых; эритробластопения (эритроцитарная анемия); врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.

Онкологические заболевания. Паллиативное лечение таких заболеваний, как: лейкозы и лимфомы у взрослых; острый лейкоз у детей; для улучшения качества жизни больных с терминальной стадией ракового заболевания.

Другие

Нервная система: отек головного мозга, обусловленный первичной или метастатической опухолью, и/или вспомогательное лечение при хирургических операциях или лучевой терапии; обострение рассеянного склероза; острая травма спинного мозга. Лечение

необходимо начинать в первые восемь часов после травмы.

Туберкулезный менингит с блокадой субарахноидального пространства или угрозой блокады, при одновременном применении соответствующей противотуберкулезной химиотерапии.

Трихинеллез с поражением нервной системы или миокарда.

Профилактика тошноты и рвоты, которые связаны с химиотерапией по поводу злокачественного новообразования.

Эндокринные расстройства

Первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников; острая недостаточность коры надпочечников. При этих показаниях препаратами выбора являются гидрокортизон или кортизон. При определенных обстоятельствах можно применять синтетические аналоги в комбинации с минералокортикоидами.

Лечение шоковых состояний: шок в результате недостаточности коры надпочечников или шок, который не отвечает на традиционное лечение, в случае подтвержденной или вероятной недостаточности коры надпочечников (в целом препаратом выбора является гидрокортизон). Если минералокортикоидные эффекты являются нежелательными, преимущество может отдаваться метилпреднизолону.

Перед хирургическим вмешательством и в случае тяжелой травмы или заболевания у пациентов с установленной недостаточностью коры надпочечников или в случае наличия сомнений относительно резерва коры надпочечников.

Врожденная гиперплазия надпочечников; негнойный тиреоидит; гиперкальциемия, связанная со злокачественным новообразованием.

Заболевания почек. Нефротический синдром (в результате идиопатической или вторичной системной красной волчанки, индукция ремиссии заболеваний почек у пациентов без уремии).

Противопоказания.

Метилпреднизолон натрия сукцинат противопоказан: пациентам с системными грибковыми инфекциями; пациентам с повышенной чувствительностью к метилпреднизолону или любому компоненту данного лекарственного средства; для применения путем интратекального введения; для применения путем эпидурального введения.

Введение живых либо живых аттенуированных вакцин противопоказано пациентам, которые получают иммуносупрессивные дозы кортикостероидов.

Относительные противопоказания.

Особые группы риска. Пациенты, относящиеся к нижеприведенным особым группам риска, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением, а лечение они должны получать в течение кратчайшего периода: дети, пациенты с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, психиатрическими симптомами в анамнезе, отдельными инфекционными заболеваниями, в частности туберкулезом либо некоторыми вирусными заболеваниями, например герпесом или опоясывающим герпесом, сопровождающимися симптомами в области глаза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Метилпреднизолон – это субстрат ферментов цитохрома P450 (CYP), который главным образом метаболизируется ферментом CYP3A4. CYP3A4 – основной фермент наиболее распространенного подвида CYP в печени взрослого человека. Он катализирует 6-β-гидроксилирование стероидов, которое является существенно важным этапом метаболизма фазы I эндогенных и синтетических кортикостероидов. Многие другие соединения также являются субстратами CYP3A4, для некоторых из них (как и для других лекарственных средств) было продемонстрировано, что они способны влиять на метаболизм

глюкокортикоидов путем индукции (повышающей регуляции) или ингибирования фермента СУР3А4.

ИНГИБИТОРЫ СУР3А4. Лекарственные средства, ингибирующие активность СУР3А4, как правило, снижают печеночный клиренс и повышают плазменную концентрацию лекарственных средств – субстратов фермента СУР 3А4, таких как метилпреднизолон. В присутствии ингибитора СУР3А4, возможно, потребуется титрование дозы метилпреднизолона во избежание развития токсичности кортикостероида.

ИНДУКТОРЫ СУР3А4. Лекарственные средства, которые индуцируют активность СУР3А4, обычно повышают печеночный клиренс, что приводит к снижению плазменной концентрации лекарственных средств, которые являются субстратами СУР3А4. При одновременном применении этих препаратов может потребоваться повышение дозы метилпреднизолона для достижения желаемого результата.

СУБСТРАТЫ СУР3А4. В присутствии другого субстрата СУР3А4 печеночный клиренс метилпреднизолона может изменяться, что требует соответствующей коррекции дозы. Возможно, побочные реакции, связанные с применением каждого из лекарственных средств отдельно, могут возникать чаще при их одновременном применении.

ЭФФЕКТЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НЕ СУР3А4. Другие взаимодействия и эффекты, возникающие при применении метилпреднизолона, описаны в таблице 1 ниже.

В таблице 1 приведен перечень и описание чаще всего возникающих и/или клинически значимых взаимодействий между лекарственными средствами или эффектов, которые наблюдаются при применении метилпреднизолона.

Антибактериальные средства – фторхинолоны. Одновременное применение фторхинолонов и глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых пациентов.

Антибактериальные средства - изониазид. ИНГИБИТОР СУР3А4 (метилпреднизолон потенциально может повышать скорость ацетилирования и клиренс изониазида).

Антибиотики, противотуберкулезные средства – рифампин. ИНДУКТОР СУР3А4.

Антикоагулянты (пероральные). Влияние метилпреднизолона на пероральные антикоагулянты варьирует. Сообщается об усилении, а также об ослаблении действия антикоагулянтов при совместном применении с кортикостероидами. Поэтому следует контролировать показатели свертываемости крови для поддержания желаемого действия антикоагулянтов.

Противосудорожные средства – карбамазепин. ИНДУКТОР СУР3А4 (и СУБСТРАТ).

Противосудорожные средства – фенобарбитал, фенитоин. ИНДУКТОРЫ СУР3А4.

Антихолинергические средства – блокаторы нервно-мышечной передачи. Кортикостероиды могут влиять на действие антихолинергических средств: при сопутствующем применении высоких доз кортикостероидов и антихолинергических средств, таких как блокаторы нервно-мышечной передачи, сообщалось о развитии острой миопатии (см. раздел «Особенности применения», Влияние на опорно-двигательный аппарат); у пациентов, принимающих кортикостероиды, сообщалось об антагонизме действия панкурония и векурония относительно блокады нервно-мышечной передачи. Такое взаимодействие можно ожидать при применении всех конкурентных блокаторов нервно-мышечной передачи.

Антихолинэстеразные средства. Кортикостероиды могут ослаблять действие антихолинэстеразных средств при миастении гравис.

Противодиабетические средства. Поскольку кортикостероиды могут повышать концентрации глюкозы в крови, может потребоваться корректировка дозы противодиабетических средств.

Противорвотные средства – апрепитант, фозапрепитант. ИНГИБИТОРЫ СУР3А4 (и СУБСТРАТЫ).

Противогрибковые средства – итраконазол, кетоконазол. ИНГИБИТОРЫ СУР3А4 (и СУБСТРАТЫ).

Противовирусные средства – ингибиторы ВИЧ-протеазы. ИНГИБИТОРЫ СУРЗА4 (и СУБСТРАТЫ). Ингибиторы протеазы, такие как индинавир и ритонавир, могут повышать плазменные концентрации кортикостероидов. Кортикостероиды могут индуцировать метаболизм ингибиторов ВИЧ-протеазы, что приводит к снижению плазменных концентраций.

Ингибиторы ароматазы – аминоглутетимид. Угнетение надпочечников, индуцированное аминоглутетимидом, может обострять эндокринные изменения, которые обусловлены длительным лечением глюкокортикоидами.

Блокаторы кальциевых каналов – дилтиазем. ИНГИБИТОР СУРЗА4 (и СУБСТРАТ).

Контрацептивы (пероральные) – этинилэстрадиол/норетиндрон. ИНГИБИТОР СУРЗА4 (и СУБСТРАТ).

Грейпфрутовый сок. ИНГИБИТОР СУРЗА4.

Иммуносупрессанты – циклоспорин. ИНГИБИТОР СУРЗА4 (и СУБСТРАТ). При сопутствующем применении циклоспорина и метилпреднизолона наблюдается взаимное угнетение метаболизма, что может повышать плазменные концентрации одного из двух либо обоих лекарственных средств. Поэтому вероятно, что побочные реакции, связанные с применением каждого из лекарственных средств отдельно, могут возникать чаще при их совместном применении. При одновременном применении метилпреднизолона и циклоспорина были зарегистрированы судорожные припадки.

Иммуносупрессанты – циклофосфамид. ТАКРОЛИМУС. СУБСТРАТЫ СУРЗА4.

макролидные антибактериальные средства – кларитромицин, эритромицин. ИНГИБИТОРЫ СУРЗА4 (и СУБСТРАТЫ).

Макролидные антибактериальные средства – тролеандромицин. ИНГИБИТОР СУРЗА4.

НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) – высокодозовый аспирин (ацетилсалициловая кислота). При применении кортикостероидов с НПВП может повышаться частота развития желудочно-кишечного кровотечения и язвы.

Метилпреднизолон может повышать клиренс высокодозового аспирина, что может приводить к снижению уровней салицилата в сыворотке. Прекращение лечения метилпреднизолоном может приводить к повышению уровней салицилата в сыворотке, что может приводить к повышению риска токсичности салицилата.

Средства, выводящие калий. Если кортикостероиды применяются одновременно со средствами, выводящими калий (например с диуретиками), пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития гипокалиемии. Также существует повышенный риск гипокалиемии при сопутствующем применении кортикостероидов с амфотерицином В, ксантенами или бета₂-агонистами.

Взаимодействия, имеющие положительные последствия.

Профилактика тошноты и рвоты, которые связаны с химиотерапией по поводу злокачественного новообразования.

Химиотерапия, вызывающая легкий или умеренный эметогенный эффект. Для усиления эффекта с первой дозой метилпреднизолона может применяться хлорированный фенотиазин (за час до химиотерапии).

Химиотерапия, вызывающая выраженный эметогенный эффект. Для усиления эффекта с первой дозой метилпреднизолона может применяться метоклопрамид или бутирофенон (за час до химиотерапии).

Лечение метилпреднизолоном фульминантного или диссеминированного туберкулеза легких и туберкулезного менингита с блокадой субарахноидального пространства или угрозой блокады проводят одновременно с применением соответствующей противотуберкулезной химиотерапии.

Лечение метилпреднизолоном неопластических заболеваний, например лейкоза и лимфомы, обычно проводится в комбинации с алкилирующим средством, антиметаболитом и алкалоидом барвинка.

Особенности применения.

Иммуносупрессивные эффекты/ повышенная восприимчивость к инфекциям

Кортикостероиды могут повышать восприимчивость к инфекциям, маскировать некоторые признаки инфекции, а при их применении возможно возникновение новых инфекций. При применении кортикостероидов может снижаться сопротивляемость организма и его способность локализовать инфекцию. Применение кортикостероидов в качестве монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессивными средствами, которые влияют на клеточный, гуморальный иммунитет или функцию нейтрофилов, может сопровождаться развитием инфекций, вызванных любым патогеном, в частности вирусами, бактериями, грибами, простейшими и гельминтами, в любой части организма. Эти инфекции могут иметь легкую степень тяжести, но могут быть тяжелыми и иногда летальными. С повышением доз кортикостероидов частота возникновения инфекционных осложнений увеличивается.

Пациенты, которые принимают лекарственные средства, подавляющие иммунную систему, являются более восприимчивыми к инфекциям. Например, ветряная оспа и корь могут иметь более тяжелое течение и даже привести к смерти в неиммунизированных детей или взрослых, которые применяют кортикостероиды.

Введение живых или живых аттенуированных вакцин противопоказано пациентам, которые получают иммуносупрессивные дозы кортикостероидов. Убитые или инактивированные вакцины могут вводиться пациентам, получающим иммуносупрессивные дозы кортикостероидов; однако ответ на такие вакцины может быть снижен. Указанные процедуры иммунизации можно проводить пациентам, которые получают неиммуносупрессивные дозы кортикостероидов.

Применение кортикостероидов при активном туберкулезе должно ограничиваться случаями фульминантного или диссеминированного туберкулеза, при котором для лечения заболевания кортикостероиды назначают в комбинации с соответствующим режимом противотуберкулезной терапии. Если кортикостероиды показаны пациентам с латентным туберкулезом или реактивностью на туберкулин, следует проводить тщательное наблюдение, поскольку может возникнуть реактивация заболевания. Во время длительной терапии кортикостероидами эти пациенты должны получать химиопрофилактику.

У пациентов, получавших терапию кортикостероидами, наблюдалась саркома Капоши. Прекращение лечения кортикостероидами может привести к клинической ремиссии.

Не существует единого мнения относительно роли кортикостероидов в терапии пациентов с септическим шоком. Пациентам с септическим шоком применения этих препаратов в плановом порядке не рекомендуется.

Влияние на иммунную систему

Могут возникать аллергические реакции. Поскольку редко у пациентов, получавших терапию кортикостероидами, регистрировались кожные реакции и анафилактические/анафлактоидные реакции, перед применением следует принять соответствующие меры, особенно если у пациента в анамнезе наблюдалась аллергия на какое-либо лекарственное средство.

Влияние на эндокринную систему

Пациентам, которым проводят терапию кортикостероидами и которые подвергаются воздействию стресса, показано повышение дозы быстродействующих кортикостероидов до, во время и после стрессовой ситуации.

Длительное применение кортикостероидов в фармакологических дозах может приводить к угнетению гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (вторичная недостаточность коры надпочечников). Степень и продолжительность вызванной недостаточности коры надпочечников варьируют у пациентов и зависят от дозы, частоты, времени применения и длительности терапии глюкокортикоидами. Этот эффект можно свести к минимуму путем применения альтернирующей терапии.

Кроме этого, в случае внезапного прекращения применения глюкокортикоидов может развиваться острая недостаточность надпочечников, которая приводит к летальному

исходу.

Развитие вторичной недостаточности коры надпочечников, индуцированной лекарственным средством, можно свести к минимуму путем постепенного снижения дозы. Этот тип относительной недостаточности может наблюдаться в течение месяцев после отмены терапии; поэтому в случае возникновения стрессовой ситуации во время этого периода гормональную терапию необходимо возобновить. Поскольку может нарушаться секреция минералокортикоидов, одновременно следует применять соль и/или минералокортикоид.

После внезапного прекращения применения глюкокортикоидов также может развиваться синдром отмены кортикостероидов, который, на первый взгляд, не связан с недостаточностью коры надпочечников. Его симптомами являются: анорексия, тошнота, рвота, вялость, головная боль, повышение температуры тела, боль в суставах, шелушение кожи, миалгия, уменьшение массы тела и/или артериальная гипотензия. Считается, что эти эффекты являются следствием внезапного изменения концентрации глюкокортикоидов, а не низких уровней кортикостероидов.

Поскольку глюкокортикоиды способны вызывать или обострять синдром Кушинга, пациентам с болезнью Кушинга следует избегать применения глюкокортикоидов.

У пациентов с гипотиреозом эффект кортикостероидов усиливается.

Обмен веществ, метаболизм

Кортикостероиды, в частности метилпреднизолон, могут повышать уровень глюкозы крови, ухудшать течение уже существующего сахарного диабета и способствовать развитию сахарного диабета у пациентов, получающих длительную терапию кортикостероидами.

Психические расстройства

При применении кортикостероидов могут возникать психические расстройства, от эйфории, бессонницы, перепадов настроения, изменений личности и тяжелой депрессии до явных манифестаций психоза. Также при применении кортикостероидов может обостряться существующая эмоциональная нестабильность или склонность к развитию психоза.

При применении системных кортикостероидов могут развиваться потенциально тяжелые психические побочные реакции. Обычно симптомы появляются в пределах нескольких дней или недель от начала лечения. Большинство реакций исчезает после снижения дозы или прекращения лечения, хотя может возникнуть необходимость специфического лечения. Сообщалось о развитии психических расстройств после отмены кортикостероидов; их частота неизвестна. Пациентов/лиц, которые ухаживают за пациентом, следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления психических симптомов, особенно подозрения на депрессивное настроение или суицидальное мышление. Пациентов/лиц, которые ухаживают за пациентом, следует предупредить о возможных психических нарушениях, которые могут возникать во время или сразу после постепенного снижения дозы/отмены системных кортикостероидов.

Влияние на нервную систему

Кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с судорогами.

Кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с миастенией гравис.

Применение с использованием интратекального/эпидурального путей введения было связано с развитием тяжелых медицинских реакций.

Сообщалось о развитии эпидурального липоматоза у пациентов, которые принимали кортикостероиды, обычно при длительном применении в высоких дозах.

Влияние на глаза

Кортикостероиды следует с осторожностью применять пациентам с глазной формой простого герпеса из-за возможности развития перфорации роговицы.

Длительное применение кортикостероидов может вызывать развитие задней субкапсулярной катаракты и ядерной катаракты (в частности у детей), экзофтальма или повышение внутриглазного давления, что может приводить к развитию глаукомы с возможным повреждением зрительных нервов. У пациентов, которые получают

глюкокортикоиды, также может ускоряться развитие вторичных грибковых и вирусных инфекций глаза.

Применение кортикостероидов связано с развитием центральной серозной хориопатии, которая может приводить к отслоению сетчатки.

Влияние на сердце

Нежелательное влияние глюкокортикоидов на сердечно-сосудистую систему, такое как развитие дислипидемии и артериальной гипертензии, у пациентов с уже существующими факторами риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы может повышать риск дополнительных сердечно-сосудистых эффектов при использовании глюкокортикоидов в высоких дозах и длительными курсами. Соответственно, кортикостероиды следует рассудительно применять таким пациентам, а также уделять внимание модификации рисков и в случае необходимости проводить дополнительный мониторинг сердечной деятельности. Применение низкой дозы и альтернирующей терапии может снижать частоту развития осложнений кортикостероидной терапии.

Системные кортикостероиды следует с осторожностью применять при застойной сердечной недостаточности и только при условии крайней необходимости.

Влияние на сосуды

Кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией. Сообщалось о возникновении тромбоза, в том числе венозной тромбоземболии, связанного с применением кортикостероидов. Поэтому кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с имеющимися тромбоземболическими нарушениями или склонным к их развитию.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Доказательств того, что кортикостероиды сами по себе являются причиной пептических язв, развивающихся во время терапии, не существует; однако терапия глюкокортикоидами может маскировать симптомы пептической язвы таким образом, что перфорация или кровотечение могут возникать при отсутствии значительного боли. В комбинации с НПВП риск развития желудочно-кишечных язв повышается. Кортикостероиды следует с осторожностью применять пациентам с неспецифическим язвенным колитом, если существует вероятность развития перфорации, абсцесса или другой пиогенной инфекции, дивертикулита, недавних кишечных анастомозов, активных или латентных пептических язв.

Влияние на гепатобилиарную систему

В результате внутривенной циклической пульс терапии метилпреднизолоном (обычно в начальной дозе ≥ 1 г/сутки) может развиваться лекарственное поражение печени, в том числе острый гепатит или повышение уровня печеночных ферментов. Сообщалось о редких случаях гепатотоксичности. Период времени до возникновения данных поражений может составлять несколько недель или дольше. В большинстве случаев побочные явления исчезали после прекращения терапии. Поэтому необходимо соответствующее наблюдение.

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении высоких доз кортикостероидов сообщалось о развитии острой миопатии, чаще у пациентов с расстройствами нервно-мышечной передачи (например с миастенией гравис), или у пациентов, получавших сопутствующую терапию антихолинэргическими средствами, такими как препараты, блокирующие нервно-мышечную передачу (например панкуроний). Эта острая миопатия является генерализованной, может поражать глазные и дыхательные мышцы и приводить к квадрипарезу. Возможно повышение уровня креатинкиназы. До наступления клинического улучшения или выздоровления после отмены кортикостероидов может проходить от нескольких недель до нескольких лет.

Остеопороз является частой побочной реакцией, связанной с длительным применением больших доз кортикостероидов, которую, однако, редко распознают.

Расстройства со стороны мочевыделительной системы

Кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью.

Исследования

Средние и большие дозы гидрокортизона или кортизона могут вызывать повышение артериального давления, задержку соли и воды в организме и увеличивать экскрецию калия. При применении синтетических производных, за исключением больших доз, вероятность возникновения этих эффектов меньше. Может возникнуть необходимость ограничения потребления соли и дополнительного применения калия. Все кортикостероиды увеличивают экскрецию кальция.

Повреждения, отравления и осложнения процедур

Метилпреднизолона натрия сукцинат не следует применять в плановом порядке для лечения травм головы, что было продемонстрировано результатами многоцентрового исследования. Результаты этого исследования выявили повышение смертности через 2 недели или через 6 месяцев после травмы у пациентов, которые применяли метилпреднизолона натрия сукцинат, по сравнению с пациентами группы плацебо. Причинная связь с лечением метилпреднизолона натрия сукцинатом не установлена.

Другое

Поскольку осложнения лечения глюкокортикоидами зависят от дозы и длительности лечения, в каждом отдельном случае следует оценить соотношение риск/польза относительно дозы и длительности лечения и необходимости применения ежедневной или прерывистой терапии. Для контроля заболевания, подлежащего лечению, следует применять наименьшую возможную дозу кортикостероида, а когда существует возможность снизить дозу, то такое снижение должно быть постепенным. Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты следует применять с осторожностью в комбинации с кортикостероидами.

Применение детям

Следует проводить тщательное наблюдение за ростом и развитием новорожденных и детей, получающих длительную терапию кортикостероидами.

У детей, которые получают длительную ежедневную терапию дробными дозами глюкокортикоидов, может отмечаться задержка роста, поэтому применение такого режима следует ограничить наиболее неотложным показаниям. Применение альтернирующей терапии глюкокортикоидами обычно позволяет избежать или свести к минимуму эту побочную реакцию.

Дети, в частности новорожденные, получающие длительную терапию кортикостероидами, имеют особый риск через повышенное внутричерепное давление.

Высокие дозы кортикостероидов могут вызывать развитие панкреатита у детей.

Для дозировки 250 мг: препарат содержит 1,15 ммоль (26,58 мг)/дозу натрия. Для дозировки 1000 мг: препарат содержит 7,29 ммоль (167,59 мг)/ дозу натрия. Следует соблюдать осторожность при применении пациентам, соблюдающим диету с контролируемым содержанием натрия.

Применение в период беременности и кормления грудью.

Влияние на репродуктивную функцию.

Доказательств негативного влияния кортикостероидов на репродуктивную функцию нет.

Беременность.

В исследованиях на животных установлено, что высокие дозы кортикостероидов во время беременности могут вызвать пороки развития плода. Однако кортикостероиды не влекут развитие врожденных аномалий при применении беременными женщинами. Но поскольку исследования с участием людей неспособны исключить возможность вредного воздействия, метилпреднизолона натрия сукцинат следует применять во время беременности только при наличии крайней необходимости.

Некоторые кортикостероиды легко проходят через плаценту. В рамках одного ретроспективного исследования было выявлено повышение частоты случаев низкой массы тела у новорожденных, матери которых получали кортикостероиды. За этими новорожденными следует тщательно наблюдать и проводить оценку на предмет наличия

признаков недостаточности надпочечников, хотя недостаточность надпочечников у новорожденных, подвергавшихся воздействию кортикостероидов внутриутробно, наблюдается редко.

Влияние кортикостероидов на схватки и роды неизвестно.

У новорожденных, матери которых получали длительное лечение кортикостероидами во время беременности, наблюдалась катаракта.

Кормление грудью.

Кортикостероиды проникают в грудное молоко.

Кортикостероиды, присутствующие в грудном молоке, могут задерживать рост и влиять на эндогенную продукцию глюкокортикоидов у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Поскольку соответствующие исследования влияния глюкокортикоидов на репродуктивную функцию человека не проводились, эти лекарственные средства должны применяться женщинам, кормящим грудью, только тогда, когда польза терапии превышает потенциальный риск для новорожденного.

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

Влияние кортикостероидов на способность управлять транспортными средствами или работать с другими автоматизированными системами систематически не оценивалось. После лечения кортикостероидами возможно развитие таких побочных реакций, как головокружение, вертиго, зрительные нарушения и повышенная утомляемость. В случае их возникновения пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с другими автоматизированными системами.

Способ применения и дозы.

Раствор метилпреднизолона натрия сукцината можно вводить с помощью внутривенной или внутримышечной инъекции или путем внутривенной инфузии. При оказании первичной неотложной помощи преимущество отдается применению в виде внутривенной инъекции (см. таблицу 1). Дозу для детей, в частности младенцев, можно уменьшать, однако в большей степени руководствоваться нужно тяжестью состояния и ответом пациента на лечение, а не его возрастом или массой тела. Доза должна составлять по меньшей мере 0,5 мг/кг массы тела каждые 24 часа.

При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре взрослых препарат применяют лишь внутривенно (внутримышечное применение противопоказано).

Вспомогательная терапия при состояниях, которые угрожают жизни – рекомендуемая доза составляет 30 мг/кг массы тела при введении внутривенно в течение по меньшей мере 30 минут. Эту дозу можно вводить повторно в условиях стационара каждые 4-6 часов в течение 48 часов в зависимости от клинической необходимости.

ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ в случае очень серьезного обострения и/или неэффективности стандартной терапии, в частности, нестероидными противовоспалительными средствами, солями золота и пенициламином

Ревматоидный артрит: 1 г/сутки внутривенно в течение 1, 2, 3 или 4 дней или 1 г/месяц внутривенно в течение 6 месяцев.

Поскольку применение высоких доз кортикостероидов может повлечь аритмогенное действие, эта терапия должна ограничиваться условиями стационара, где имеются электрокардиограф и дефибриллятор. Дозу следует вводить внутривенно в течение по крайней мере 30 минут, и ее введение можно проводить повторно, если в течение одной недели после терапии не наблюдается уменьшение симптомов или этого требует состояние пациента.

Профилактика тошноты и рвоты, которые связаны с химиотерапией по поводу злокачественного новообразования.

Химиотерапия, которая вызывает легкий или умеренный эметогенный эффект: введение препарата Метипред в дозе 250 мг внутривенно в течение по меньшей мере 5 минут за один

час до проведения химиотерапии, в начале химиотерапии и по окончании химиотерапии. Для усиления эффекта с первой дозой препарата Метипред может также применяться хлорированный фенотиазин.

Химиотерапия, которая вызывает выраженный эметогенный эффект: введение препарата Метипред в дозе 250 мг внутривенно в течение по меньшей мере 5 минут с соответствующими дозами метоклопрамида или бутирофенона за один час до проведения химиотерапии, а затем – препарат Метипред в дозе 250 мг внутривенно в начале терапии и по окончании химиотерапии.

Острая травма спинного мозга. Лечение необходимо начинать в первые восемь часов после травмы.

Если лечение начали проводить в течение 3 часов после травмы: вводят метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг массы тела внутривенно болюсно в течение 15 минут под постоянным медицинским наблюдением. После болюсной инъекции делают перерыв 45 минут, после чего проводят непрерывную инфузию препарата в дозе 5,4 мг/кг массы тела в час в течение 23 часов.

Если лечение начали проводить в течение 3-8 часов после травмы: вводят метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг массы тела внутривенно болюсно в течение 15 минут под постоянным медицинским наблюдением. После болюсной инъекции делают перерыв 45 минут, после чего проводят непрерывную инфузию препарата в дозе 5,4 мг/кг массы тела в час в течение 47 часов. Для инфузионной помпы желательно выбирать другое место для внутривенного ведения, чем для болюсной инъекции.

Такая скорость введения для болюсной инъекции возможна лишь для этого показания под контролем ЭКГ и с обеспечением возможности использования дефибриллятора. Болюсное внутривенное введение высоких доз метилпреднизолона (дозы свыше 500 мг в течение менее 10 минут) может привести к возникновению аритмий, сосудистого коллапса и остановки сердца.

При других показаниях

Начальная доза составляет от 10 до 500 мг в зависимости от клинического состояния пациента и вида заболевания. Большие дозы могут потребоваться в случае кратковременного лечения тяжелых острых состояний, в частности бронхиальной астмы, сывороточной болезни, уртикарных трансфузионных реакций и обострений рассеянного склероза. Начальную дозу до 250 мг включительно нужно вводить внутривенно в течение по меньшей мере 5 минут, а дозы, которые превышают 250 мг, следует вводить в течение по крайней мере 30 минут. Следующие дозы можно вводить внутривенно или внутримышечно с интервалами, которые зависят от ответа пациента и его клинического состояния. Терапия кортикостероидами применяется в качестве вспомогательной и не заменяет традиционную терапию.

*Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, у пациентов со СПИДом:* рекомендованная доза препарата составляет 40 мг внутривенно каждые 6-12 часов с постепенным снижением дозы в течение максимум 21 дня или до прекращения лечения пневмоцистной инфекции. Лечение должно быть начато в течение 72 часов с момента начала лечения пневмоцистной инфекции. Дозу необходимо снижать или отменять постепенно, если препарат вводился более нескольких дней. Если при хроническом заболевании возникает спонтанная ремиссия, лечение необходимо прекратить. Во время длительной терапии нужно периодически выполнять обычные лабораторные исследования, в частности анализ мочи, определение уровня сахара в крови через два часа после еды, а также контролировать показатели артериального давления и массы тела, проводить рентгенографию органов грудной клетки. У пациентов с язвами в анамнезе или выраженной диспепсией желательно выполнять рентгенографию верхних отделов ЖКТ.

В случае внезапного прекращения длительного лечения также необходимо проводить медицинское наблюдение.

Приготовление раствора

Для введения в виде внутривенной (или внутримышечной) инъекции сначала готовят восстановленный раствор путем добавления воды для инъекций шприцем во флакон с порошком. Полученный раствор проверяют визуально на наличие взвешенных частиц и изменения цвета.

Терапию можно начинать, введя раствор метилпреднизолона натрия сукцината на протяжении не менее 5 минут (дозы до 250 мг включительно) и в течение по крайней мере 30 минут (дозы, превышающие 250 мг).

Приготовление раствора для инъекции (восстановление)

Таблица 1

Растворители и концентрации	Дозы	
	250 мг	1000 мг
Вода для инъекций	4 мл	16 мл
Концентрация раствора	62,5 мг/мл	62,5 мг/мл

Для инфузии сначала приготовленный раствор может быть разведен с помощью 5% раствора глюкозы, изотонического физиологического раствора или 5% раствора глюкозы в изотоническом физиологическом растворе.

Приготовление раствора для инфузии (разведение)

Таблица 2

Декстроза 5%	Разводят 2 мл (62,5 мг/мл) восстановленного раствора до 100 мл раствором для инфузий
Концентрация раствора	1,25 мг/мл
0,9% раствор хлорида натрия	Разводят 2 мл (62,5 мг/мл) восстановленного раствора до 100 мл раствором для инфузий
Концентрация раствора	1,25 мг/мл
Декстроза 5% в 0,9% растворе хлорида натрия	Разводят 2 мл (62,5 мг/мл) восстановленного раствора до 100 мл раствором для инфузий
Концентрация раствора	1,25 мг/мл

Полученные растворы следует использовать сразу же после приготовления.

Дети. Препарат можно назначать детям, в т.ч. младенцам.

Передозировка.

Не было отмечено ни одного клинического синдрома острой передозировки при применении кортикостероидов. О развитии острой токсичности и/или смерти после передозировки кортикостероидами сообщается редко. В случае передозировки специфического антидота для метилпреднизолона не существует; лечение является поддерживающим и симптоматическим. Метилпреднизолон выводится путем диализа.

Побочные реакции.

При введении противопоказанными путями (интратекально/эпидурально) наблюдаются следующие побочные реакции: арахноидиты, функциональные желудочно-кишечные расстройства/нарушение функции мочевого пузыря, головная боль, менингиты, парализация/паралеплегия, судороги, расстройства чувствительности. Частота этих побочных реакций неизвестна.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы): синдром лизиса опухоли.

Инфекции и инвазии: инфекции, оппортунистические инфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности на лекарственные средства (включая анафилактические и анафилактоидные реакции с или без сосудистой недостаточности, остановку сердца, бронхоспазм).

Нарушения со стороны эндокринной системы: ингибирование секреции собственного АКГГ и кортизола (при долгосрочной терапии), кушингоидный синдром, гипопитуитаризм, синдром отмены кортикостероидов, что может проявляться такими симптомами, как:

анорексия, тошнота, рвота, вялость, головная боль, повышение температуры тела, боль в суставах, шелушение кожи, миалгия, уменьшение массы тела и/или артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: задержка натрия, задержка жидкости, нарушение толерантности к глюкозе, гипокалиемический алкалоз, дислипидемия, метаболический ацидоз, повышение потребности в инсулине (или пероральных гипогликемических препаратах у больных сахарным диабетом), негативный азотистый баланс (вследствие катаболизма белка), повышение уровня мочевины крови, повышение аппетита (что может привести к увеличению массы тела), липоматоз, эпидуральный липоматоз.

Психические расстройства: депрессивное настроение, эйфорическое настроение. У детей наиболее частыми нежелательными эффектами были изменения настроения, отклонения в поведении, бессонница, раздражительность, изменение настроения, психологическая зависимость, суицидальные мысли, психотические расстройства (включая мании, бред, галлюцинации и шизофрению или ее обострение), спутанность сознания, расстройство психического здоровья, беспокойство, изменения личности, отклонения в поведении, бессонница, тревога, перепады настроения, раздражительность.

Нарушения со стороны нервной системы: повышение внутричерепного давления (сопровожаемое отеком диска зрительного нерва [доброкачественное повышение внутричерепного давления]), судороги, амнезия, когнитивная дисфункция, головокружение, головная боль, эпидуральный липоматоз.

Нарушения со стороны органов зрения: катаракта, экзофтальм, глаукома, хориопатия, центральная серозная хориопатия.

Нарушения со стороны органов слуха и равновесия: вертиго.

Нарушение со стороны сердца и сосудов: артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность (у пациентов, предрасположенных к этому), нарушения сердечного ритма; гипотония, тромботические события, дислипидемия. Сообщалось о случаях сердечной аритмии и/или сосудистого коллапса, и/или остановки сердца после быстрого внутривенного введения больших доз метилпреднизолона натрия сукцината (более 0,5 г, введенных за период менее 10 минут). Во время или после введения больших доз метилпреднизолона натрия сукцината наблюдалась брадикардия, которая может быть не связана со скоростью или длительностью инфузии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: пептическая язва (которая может вызвать перфорацию или кровотечение), желудочное кровотечение, перфорация кишечника, панкреатит, перитонит, язвенный эзофагит, эзофагит, боль в животе, вздутие живота, диарея, диспепсия, тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, повышение уровня печеночных ферментов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: периферические отеки, гематома, атрофия кожи, акне, ангионевротический отек, петехии, стрии, гипопигментация кожи, гирсутизм, кожная сыпь, эритема, зуд, крапивница, гипергидроз, экхимоз.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: задержка роста (у детей), остеопороз, мышечная слабость, остеонекроз, патологические переломы, мышечная атрофия, миопатия, нейропатическая артропатия, артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нарушение менструального цикла.

Системные нарушения и осложнения в месте введения: нарушение заживления ран, кожные реакции в месте введения, утомляемость, недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные: снижение уровня калия в крови, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной

фосфатазы в крови; повышение внутриглазного давления; нарушение толерантности к углеводам; повышение уровня кальция в моче, супрессия реакции на кожные тесты.

Повреждения, отравления и осложнения после процедур: разрыв сухожилий (особенно ахиллова сухожилия), компрессионный перелом позвоночника.

Срок годности. 2 года.

Химическая и физическая стабильность после вскрытия флакона показывает, что препарат следует использовать немедленно или в кратчайшие сроки после восстановления/разведения.

Восстановленные и разведенные растворы не следует хранить в холодильнике.

С микробиологической точки зрения, если способ открытия/восстановления/разведения не исключает риск микробного загрязнения, препарат следует использовать немедленно. Если препарат не использован немедленно, ответственность за время и условия хранения после вскрытия флакона возлагается на пользователя.

Условия хранения.

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

Несовместимость.

Совместимость и стабильность растворов метилпреднизолона натрия сукцината для внутривенного введения и их смесей с другими внутривенными лекарственными средствами зависит от рН смеси, концентрации, времени, температуры и собственно способности метилпреднизолона растворяться.

Для того чтобы избежать проблем с совместимостью и стабильностью, метилпреднизолона натрия сукцинат рекомендуется вводить отдельно от других соединений, которые вводятся внутривенно. К лекарственным средствам, которые характеризуются физической несовместимостью с метилпреднизолона натрия сукцинатом в растворе, относятся (перечень не исчерпывающий): алопуринол натрия, доксапрама гидрохлорид, тейгекциклин, дилтиазема гидрохлорид, кальция глюконат, векурония бромид, рокурония бромид, цизатракурия безилат, гликопиролат, пропофол.

Упаковка.

По 250 или 1000 мг во флаконе, по 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производители.

Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителей и их адрес места ведения деятельности.

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

Дата последнего пересмотра. 21.06.2016.