

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 N02A B04.

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 сукцинат, вводимого внутривенно, рассчитанная по уменьшению количества эозинофилов, составляет не менее 4-кратной активности гидрокортизон натрия сукцинат. 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.

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: пузырьчатка; тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона); эксфолиативный дерматит; буллезный герпетический 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 CYP3A4.

ИНГИБИТОРЫ CYP3A4. Лекарственные средства, ингибирующие активность CYP3A4, как правило, снижают печеночный клиренс и повышают плазменную концентрацию лекарственных средств – субстратов фермента CYP 3A4, таких как метилпреднизолон. В присутствии ингибитора CYP3A4, возможно, потребуется титрование дозы метилпреднизолона во избежание развития токсичности кортикостероида.

Ожидается, что при одновременном применении с ингибиторами CYP3A, в том числе препаратами, содержащими кобицистат, повышается риск возникновения системных побочных эффектов. Такой комбинации следует избегать, если только польза не превышает повышенный риск возникновения системных побочных реакций при применении кортикостероидов – в таких случаях необходимо

осуществлять наблюдение за пациентами относительно развития системных побочных реакций, связанных с применением кортикостероидов.

ИНДУКТОРЫ CYP3A4. Лекарственные средства, которые индуцируют активность CYP3A4, обычно повышают печеночный клиренс, что приводит к снижению плазменной концентрации лекарственных средств, которые являются субстратами CYP3A4. При одновременном применении этих препаратов может потребоваться повышение дозы метилпреднизолона для достижения желаемого результата.

СУБСТРАТЫ CYP3A4. В присутствии другого субстрата CYP3A4 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 CYP3A4. 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 CYP3A4 (метилпреднизолон потенциально может повышать скорость ацетилирования и клиренс изониазида).

Антибиотики, противотуберкулезные средства – рифампин. ИНДУКТОР CYP3A4.

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 CYP3A4 (и СУБСТРАТ).

Противосудорожные средства – фенobarбитал, фенитоин. ИНДУКТОРЫ CYP3A4.

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 CYP3A4 (и СУБСТРАТЫ).

Противогрибковые средства – итраконазол, кетоконазол. ИНГИБИТОРЫ CYP3A4 (и СУБСТРАТЫ).

Противовирусные средства – ингибиторы ВИЧ-протеазы. ИНГИБИТОРЫ CYP3A4 (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 – аминоглютетимид. Угнетение надпочечников, индуцированное аминоглютетимидом, может обострять эндокринные изменения, которые обусловлены длительным лечением глюкокортикоидами.

Блокаторы кальциевых каналов – дилтиазем. ИНГИБИТОР CYP3A4 (и СУБСТРАТ).

Контрацептивы (пероральные) – этинилэстрадиол/норетиндрон. ИНГИБИТОР CYP3A4 (и СУБСТРАТ).

Грейпфрутовый сок. ИНГИБИТОР CYP3A4.

Иммуносупрессанты – циклоспорин. ИНГИБИТОР CYP3A4 (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 CYP3A4.

макролидные антибактериальные средства – кларитромицин, эритромицин. ИНГИБИТОРЫ CYP3A4 (и СУБСТРАТЫ).

Макролидные антибактериальные средства – тролеандромицин. ИНГИБИТОР CYP3A4.

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.

Антигипертензивные средства.

Кортикостероиды антагонизируют гипотензивное действие всех антигипертензивных средств. *Мифепристон*. После приема мифепристона действие кортикостероидов может снизиться в течение 3–4 дней.

Средства, выводящие калий. Если кортикостероиды применяются одновременно со средствами, выводящими калий (например с диуретиками), пациенты должны находится под тщательным наблюдением на предмет развития гипокалиемии. Также существует повышенный риск гипокалиемии при сопутствующем применении кортикостероидов с амфотерицином В, ксантенами, сердечными гликозидами 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/анафилктоидные 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.

При применении системных кортикостероидов особое внимание следует уделять пациентам с имеющимися тяжелыми аффективными расстройствами или с такими расстройствами в анамнезе либо у их родственников первой степени. К ним относятся депрессивная или маниакально-депрессивная болезнь и предыдущие стероидные психозы. Необходимо регулярно осуществлять наблюдение за пациентами с имеющимися тяжелыми аффективными расстройствами или с такими расстройствами в анамнезе (особенно с предыдущими стероидными психозами).

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.

Также важно осуществлять наблюдение за пациентами с глаукомой или глаукомой в семейном анамнезе.

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.

Поступали сообщения о нарушениях зрения при применении системных или местных кортикостероидов. Если у пациента возникает помутнение зрения или другие нарушения зрения, он должен обратиться к врачу-офтальмологу для оценки возможных причин. Причинами могут быть катаракта, глаукома или такие редкие заболевания, как центральная серозная хориоретинопатия, о которых сообщалось после применения системных кортикостероидов или местных кортикостероидов.

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 глюкокортикостероидов 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.

Назначая этот препарат, необходимо регулярно проводить контроль состояния пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда (поступали сообщения о разрыве миокарда). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, принимающим лекарства от сердечных заболеваний, такие как дигоксин, поскольку кортикостероиды могут вызвать электролитные нарушения/гипокалиемию.

Влияние на сосуды

Кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией. Сообщалось о возникновении тромбоза, в том числе венозной тромбоэмболии, связанного с применением кортикостероидов. Поэтому кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с имеющимися тромбоэмболическими 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. Терапия глюкокортикоидами может маскировать перитонит или другие симптомы, ассоциированные с расстройствами желудочно-кишечного тракта, такие как перфорация, обструкция или панкреатит. В комбинации с НПВП риск развития желудочно-кишечных язв повышается.

Кортикостероиды следует с осторожностью применять пациентам с неспецифическим язвенным колитом, если существует вероятность перфорации, абсцесса или другой пиогенной инфекции, дивертикулита, недавних кишечных анастомозов, пептических язв.

Высокие дозы кортикостероидов могут вызвать развитие острого панкреатита.

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

Склеродермический почечный криз.

В случае применения метилпреднизолона пациентам с системной склеродермией необходимо соблюдать осторожность, так как наблюдалось увеличение частоты случаев развития склеродермического почечного криза (возможно с летальным исходом) с артериальной гипертензией и сниженным диурезом при применении кортикостероидов, включая метилпреднизолон. Следует надлежащим образом контролировать артериальное давление и функцию почек (концентрацию креатинина плазмы крови). При подозрении на почечный криз необходимо более тщательно контролировать артериальное давление.

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.

Сообщалось про обострение феохромоцитомы, которое может иметь летальный исход, после применения системных кортикостероидов. Пациентам с подозреваемой или подтвержденной феохромоцитомой кортикостероиды можно применять только после надлежащей оценки соотношения риска/пользы.

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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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.

Применение в период беременности или кормления грудью

Влияние на репродуктивную функцию.

Доказательств негативного влияния кортикостероидов на репродуктивную функцию нет. У женщин лечение кортикостероидами может привести к нарушениям менструального цикла.

Беременность.

Способность кортикостероидов проникать через плаценту отличается у отдельных препаратов, однако метилпреднизолон проникает через плаценту.

Введение кортикостероидов беременным животным приводило к нарушениям развития плода, включая расщепление неба, внутриутробную задержку роста, и влияло на рост и развитие мозга. Нет доказательств того, что кортикостероиды приводят к увеличению частоты врожденных аномалий, таких как расщепление неба, у человека, однако при применении в течение длительного периода или много раз во время беременности кортикостероиды увеличивают риск внутриутробной задержки роста.

Теоретически, гипoadренализм может возникать у новорожденных, подвергавшихся воздействию кортикостероидов внутриутробно, но обычно он проходит спонтанно после рождения и редко имеет клиническое значение.

Младенцы, матери которых получали значительные дозы кортикостероидов во время беременности, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков недостаточности коры надпочечников. Как и все лекарства, кортикостероиды следует назначать только тогда, когда преимущества для матери и ребенка преобладают над рисками. Однако, если применение кортикостероидов важно, пациенток с нормальной беременностью можно лечить, назначая наименьшие эффективные дозы.

Влияние кортикостероидов на схватки и роды неизвестно.

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

Кормление грудью.

Кортикостероиды выделяются в грудное молоко в небольших количествах, однако дозы метилпреднизолона до 40 мг в сутки вряд ли могут вызвать системные эффекты у младенца. Младенцы, матери которых получают более высокие дозы, имеют риск угнетения надпочечников, однако преимущества грудного вскармливания могут превышать любой теоретический риск.

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 введения, 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, парапарез/параплегия, судороги, расстройства чувствительности. Частота этих побочных реакций неизвестна.

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

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 АКТГ 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, истончение склеры и роговицы, папиллоэдема с возможным повреждением зрительного нерва, обострение вирусной или грибковой болезни, затуманенное зрение.

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, легочная эмболия.

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, кандидозный эзофагит, рвота, плохой вкус во рту.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: склеродермический почечный криз*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: периферические отеки, гематома, атрофия кожи, акне, ангионевротический отек, петехии, телеангиэктазия, стрии, гипо- и гиперпигментация 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, аменорея.

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

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.

* В различных популяциях риск возникновения склеродермического почечного кризиса варьируется. Наибольший риск отмечается у пациентов с диффузной склеродермией. Низкий риск был отмечен у пациентов с ограниченной склеродермией (2 %) и ювенильной склеродермией (1 %).

Срок годности

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.

Условия хранения

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

Упаковка

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

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).