

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
МЕТИПРЕД**

Торговое название
Метипред

Международное непатентованное название
Метилпреднизолон

Лекарственная форма
Таблетки 4, 16 мг.

Состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество: метилпреднизолон 4 мг или 16 мг.

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

Описание

Круглые плоские таблетки со скошенными краями, белого или почти белого цвета с риской с одной стороны таблетки. На таблетках 16 мг указан код ORN 346.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа

Кортикостероиды для системного применения. Глюкокортикостероиды.
Код АТС Н02АВ04.

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

Глюкокортикоиды, включая метилпреднизолон, подавляют или препятствуют развитию тканевого ответа на многие механические, химические, инфекционные и иммунологические агенты. Таким образом, глюкокортикоиды действуют симптоматически, уменьшая проявления заболевания без воздействия на причину. Поэтому эффект глюкокортикоидов в основном паллиативный.

Метилпреднизолон является сильнодействующим противовоспалительным стероидом. Его противовоспалительный потенциал выше, чем у преднизолона. Он также меньше задерживает ионы натрия и воду, чем преднизолон.

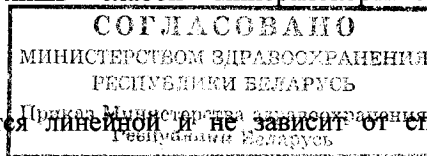
При внутривенном введении соотношение активностей метилпреднизолона и гидрокортизона, рассчитанное по уменьшению числа эозинофилов, составляет не менее

4:1. Такое же соотношение наблюдается, если метилпреднизолон и гидрокортизон применяются во внутрь.

Эндокринные эффекты метилпреднизолона заключаются в подавлении секреции АКТГ, ингибировании продукции эндогенного кортизола, при длительном применении вызывают атрофию и недостаточность функции коры надпочечников. Разовая доза 40 мг метилпреднизолона ингибирует секрецию кортикотропина около 36 часов. Кортикостероиды также влияют на метаболизм кальция, витамина D, углеводный, белковый и липидный обмен. Метаболические эффекты, в свою очередь, могут вызывать у пациентов, принимающих метилпреднизолон, увеличение содержания глюкозы в крови, уменьшение плотности костной ткани, мышечную атрофию и дислипидемию. Глюкокортикоиды также влияют на кровяное давление, поведение и настроение. Метилпреднизолон обладает лишь слабой минералокортикоидной активностью.

Фармакокинетика

Фармакокинетика метилпреднизолона является **линейной и не зависит от способа введения.**



Всасывание

Биодоступность перорального метилпреднизолона обычно составляет более 80 %, но может снижаться до 60 % в случае применения высоких доз. При пероральном приеме метилпреднизолона пик концентрации в сыворотке крови наблюдается через 1–2 часа. Установлено, что степень абсорбции несвязанного метилпреднизолона одинакова при внутривенном и внутримышечном введении и значительно выше, чем при пероральном приеме метилпреднизолона в форме раствора для перорального применения или таблеток.

Распределение

Метилпреднизолон интенсивно распределяется в тканях, проникает через гематоэнцефалический барьер и выделяется с грудным молоком. Приблизительно 77% метилпреднизолона связываются с белками плазмы в организме человека. Объем распределения составляет около 1,4 л/кг.

Метаболизм

Метаболизм метилпреднизолона осуществляется в печени в основном с помощью фермента СYP3A4 с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

Среднее значение периода полувыведения метилпреднизолона варьирует от 1,8 часов до 5,2 часов. Средний клиренс составляет 5-6 мл/кг/мин. Продолжительность противовоспалительного эффекта – 18–36 часов. Около 5 % лекарственного средства выводится из организма в неизмененном виде с мочой.

Показания к применению

Системные болезненные состояния, требующие назначения глюкокортикостероидов, особенно для лечения аутоиммунных заболеваний:

- системные воспалительные ревматические заболевания (ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева);
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, системный дерматомиозит);
- контроль тяжелых аллергических состояний, не поддающихся стандартной терапии

(сезонный или круглогодичный аллергический ринит, контактный дерматит, атопический дерматит, сывороточная болезнь, ангионевротический отек, крапивница);

- заболевания легких (бронхиальная астма);
- трансплантация органов;
- определенные кожные заболевания (пузырчатка обыкновенная);
- гематологические заболевания (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия);
- опухолевые заболевания (лейкемия, злокачественные лимфомы);
- неврологические расстройства (обострение рассеянного склероза, отек головного мозга, обусловленный опухолью мозга);
- глазные болезни (увеит, неврит зрительного нерва);
- заболевания почек (гломерулонефрит);
- заболевания желудочно-кишечного тракта (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Способ применения и дозы

Начальная доза зависит от заболевания и степени его тяжести и обычно составляет от 4 мг до 48 мг в день. Однако может быть необходимо использование более высоких доз при тяжелых острых заболеваниях. Если пациенту достаточно одной суточной дозы, рекомендуется принимать дозу утром. При длительном лечении следует применять минимальную эффективную дозу, по мере возможности, применяя утром один раз через день. Если доза превышает примерно 6 мг/день, риск развития побочных действий значительно увеличивается. Для детей рекомендуются более низкие дозы.

Ниже приведены рекомендуемые начальные и поддерживающие суточные дозы:

Таблица 1. Рекомендуемые начальные и поддерживающие суточные дозы

Показание	Начальная доза	Поддерживающая доза
Ревматические заболевания:		
- ревматоидный артрит:		
тяжелой степени	12-16 мг	6-12 мг
средней степени тяжести	8-10 мг	4-8 мг
легкой степени тяжести	6-8 мг	2-6 мг
ювенильный ревматоидный артрит	6-10 мг	2-8 мг
- системная красная волчанка	20-40 мг	8-20 мг
Аллергические заболевания:		
- тяжелая сезонная бронхиальная астма	16-40 мг	
- тяжелая сенная лихорадка	16-40 мг	
- контактный дерматит	16-40 мг	
- не поддающийся лечению аллергический ринит	12-40 мг	4-16 мг
- генерализованный атопический дерматит	12-40 мг	4-16 мг
Воспалительные заболевания глаз:		
- острые	12-40 мг	
- хронические	12-40 мг	2-12 мг
Желудочно-кишечные заболевания	16-60 мг	
Онкологические заболевания	12-16 мг	

Высокие дозы препарата могут потребоваться при таких заболеваниях и состояниях, как рассеянный склероз (до 200 мг/сутки), отек мозга (200-1000 мг/сутки) и трансплантация органов (до 7 мг/кг/сутки).

Для того, чтобы избежать синдрома отмены глюкокортикоидов, длительную терапию глюкокортикоидами необходимо прекращать постепенно в течение нескольких недель. Прием через день снижает риск надпочечниковой недостаточности и синдрома отмены, связанного с прекращением терапии.

Длительный прием системных кортикостероидов вызывает недостаточность коры надпочечников, которая может длиться на протяжении нескольких месяцев после отмены терапии. Таким образом, в стрессовых ситуациях, например, в связи с травмами, заболеваниями и операциями, по мере необходимости следует увеличить дозу метилпреднизолона или назначить другие глюкокортикоиды (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности*»).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

Побочные действия

Побочные действия в таблице 2 представлены по классам системы органов и частоте: Очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), ~~не часто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)~~, редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Таблица 2. Побочные действия по классам системы органов и частоте

MedDRA класс системы органов	Частота	Побочное действие
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	<i>Неизвестно</i>	Синдром лизиса опухоли, саркома Капоши.
<i>Инфекции и инвазии</i>	<i>Часто</i>	Инфекция.
	<i>Неизвестно</i>	Оппортунистические инфекции.
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	<i>Неизвестно</i>	Лейкоцитоз.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	<i>Неизвестно</i>	Повышенная чувствительность к лекарственному средству (в том числе анафилактические и анафилактоидные реакции).
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	<i>Часто</i>	Подавление секреции АКТГ и кортизола (при длительной терапии), кушингоидные состояния.
	<i>Неизвестно</i>	Гипопитуитаризм, синдром отмены стероидов.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>Часто</i>	Задержка натрия и жидкости.
	<i>Неизвестно</i>	Нарушение толерантности к глюкозе, гипокалиемический алкалоз, дислипидемия, метаболический ацидоз, повышение потребности в инсулине (или пероральных сахароснижающих лекарственных средствах у больных диабетом), негативный азотный баланс (в связи с белковым катаболизмом), повышение уровня мочевины в крови, повышение аппетита (может привести к увеличению массы тела), лимоматоз, эпидуральный лимоматоз. <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 5px auto;"> ГОТОВО АННО МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ </div>
Нарушения психики	<i>Часто</i>	Подавленное настроение, эйфорическое настроение. Наиболее распространенными побочными действиями у детей являлись перепады настроения, аномальное поведение, бессонница, раздражительность.
	<i>Неизвестно</i>	Перепады настроения, психологическая зависимость, суицидальные мысли, психотические расстройства (включая манию, бред, галлюцинации и шизофрению или ее обострение), спутанность сознания, психические расстройства, беспокойство, изменения личности, аномальное поведение, бессонница, раздражительность.
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Неизвестно</i>	Повышение внутричерепного давления (сопровожающееся отеком диска зрительного нерва [доброкачественное повышение внутричерепного давления]), судороги, амнезия, когнитивная дисфункция, головокружение, головная боль.
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Часто</i>	Катаракта.

	<i>Неизвестно</i>	Экзофтальм, глаукома, хориоретинопатия, истончение роговицы, истончение склеры, нечеткость зрения.
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	<i>Неизвестно</i>	Вертиго.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	<i>Неизвестно</i>	Застойная сердечная недостаточность (у восприимчивых пациентов), нарушения ритма сердца, перфорация миокарда после инфаркта.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	<i>Часто</i>	Гипертензия. СОБЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
	<i>Неизвестно</i>	Гипотензия, артериальная эмболия, тромботические события. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	<i>Неизвестно</i>	Икота, тромбоэмболия лёгочных артерий.
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	<i>Часто</i>	Язва желудка (с возможной перфорацией и кровотечением).
	<i>Неизвестно</i>	Желудочное кровотечение, перфорация кишки, панкреатит, перитонит, язвенный эзофагит, эзофагит, боль в животе, вздутие живота, диарея, диспепсия, тошнота.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	<i>Неизвестно</i>	Повышение уровня печеночных ферментов.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	<i>Часто</i>	Периферические отеки, кровоподтеки, атрофия кожи, акне.
	<i>Неизвестно</i>	Ангиодистрофия, петехии, телеангиэктазия, стрии, гипо- или гиперпигментация кожи, гирсутизм, сыпь, эритема, зуд, крапивница, повышенная потливость.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	<i>Часто</i>	Задержка роста (у детей), остеопороз, мышечная слабость.
	<i>Неизвестно</i>	Остеонекроз, патологические переломы, мышечная атрофия, миопатия, невропатическая артропатия, артралгия, миалгия.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	<i>Неизвестно</i>	Нарушение менструального цикла.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	<i>Часто</i>	Ухудшение заживления ран. <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Министр здравоохранения Республики Беларусь </div>
	<i>Неизвестно</i>	Утомляемость, недомогание.
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	<i>Часто</i>	Низкий уровень калия в крови.
	<i>Неизвестно</i>	Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и показателей щелочной фосфатазы в крови; повышенное внутриглазное давление; снижение переносимости углеводов; повышенный уровень кальция в моче; подавление реакций при проведении кожных проб.
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	<i>Неизвестно</i>	Разрывы сухожилий (в особенности Ахиллова сухожилия), компрессионные переломы позвонков.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства.

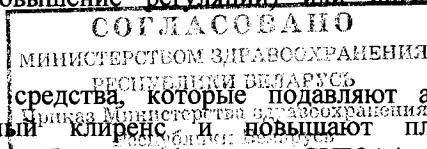
Системные грибковые инфекции.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метилпреднизолон является субстратом ферментов цитохрома СYP P450 и главным образом метаболизируется ферментом СYP3A4. СYP3A4 является основным ферментом наиболее распространенного подвида СYP в печени взрослых людей. Он

катализирует β -гидроксилирование стероидов и является важным этапом метаболизма первой фазы эндогенных и синтетических кортикостероидов. Многие другие соединения также являются субстратами фермента СУР3А4, у некоторых из них (как и у других лекарственных средств) выявлена способность влиять на метаболизм глюкокортикоидов путем индукции (повышение регуляции) или ингибирования фермента СУР3А4.



Ингибиторы СУР3А4: Лекарственные средства, которые подавляют активность СУР3А4, обычно снижают печеночный клиренс и повышают плазменную концентрацию лекарственных средств – субстратов фермента СУР3А4, таких как метилпреднизолон. В присутствии ингибитора СУР3А4 может потребоваться титрование дозы метилпреднизолона во избежание развития стероидной токсичности.

Комплексная терапия с ингибиторами СУР3А4, включая препараты с кобицистатом, предположительно увеличивает риск системных побочных эффектов. Следует избегать применения данной комбинации до тех пор, пока польза не превышает риск возникновения системных побочных эффектов кортикостероидов, поэтому пациенты должны быть под наблюдением.

Лекарственные средства, принадлежащие к этой группе, включают, например, эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин, кетоконазол, итраконазол, изониазид, дилтиазем, мибефрадил, апрепитант, фосапрепитант, ингибиторы протеазы ВИЧ (например, индинавир и ритонавир), циклоспорин и этинилэстрадиол/норэтистерон. Грейпфрутовый сок также является ингибитором СУР3А4.

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 может потребоваться повышение дозы метилпреднизолона с целью достижения желаемого результата.

Лекарственные средства, принадлежащие к этой группе, включают, например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон и фенитоин.

Субстраты СУР3А4: В присутствии другого субстрата СУР3А4 печеночный клиренс метилпреднизолона может угнетаться или стимулироваться, обуславливая потребность в соответствующей коррекции дозы. Существует возможность того, что побочные действия, связанные с применением любого из средств по отдельности, могут с большей вероятностью возникать при одновременном применении.

Одновременный прием метилпреднизолона и такролимуса может привести к уменьшению концентрации такролимуса.

При одновременном применении циклоспорина и метилпреднизолона происходит взаимное ингибирование их метаболизма, которое может привести к повышению концентраций в плазме какого-либо из этих средств или обоих. Таким образом, побочные действия, связанные с применением любого из средств по отдельности, могут с большей вероятностью возникать при одновременном применении. При одновременном применении метилпреднизолона и циклоспорина отмечены случаи возникновения судорог.

Кортикостероиды могут ускорить метаболизм ингибиторов ВИЧ протеазы и таким образом уменьшить их плазменные концентрации.

Метилпреднизолон может повлиять на скорость ацетилирования и клиренс изониазида.

Эффекты, обусловленные не СУРЗА4: Другие взаимодействия и эффекты, возникающие при применении метилпреднизолона, приведены в таблице 3.

Таблица 3. Другие важные взаимодействия/эффекты, связанные с одновременным применением метилпреднизолона и других лекарственных средств или веществ

Класс или тип лекарственного средства - лекарственное средство или вещество	Взаимодействие / Эффект
Антибактериальное средство - фторхинолоны	<div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ </div> При одновременном применении фторхинолонов и глюкокортикостероидов увеличивается риск развития повреждений сухожилий, особенно у пациентов пожилого возраста.
Антикоагулянты (пероральные)	Влияние метилпреднизолона на пероральные антикоагулянты варьирует. Сообщается об усилении, а также ослаблении действия антикоагулянтов при одновременном применении с кортикостероидами. Поэтому следует контролировать показатели свертываемости крови для поддержания желаемого действия антикоагулянтов.
Антихолинергические средства - блокаторы нервно-мышечной передачи	Кортикостероиды могут влиять на действие антихолинергических средств: 1) Сообщалось о развитии острой миопатии при одновременном применении в высоких дозах кортикостероидов и антихолинергических средств, таких как блокаторы нервно-мышечной передачи (подробная информация приведена в подразделе «Влияние на опорно-двигательный аппарат» раздела «Особые указания и меры предосторожности»). 2) У пациентов, принимающих кортикостероиды, сообщалось об антагонизме действия панкурония и векурония в отношении блокады нервно-мышечной передачи. Такого взаимодействия можно ожидать при применении всех конкурентных блокаторов нервно-мышечной передачи.
Антихолинэстеразные средства	Стероиды могут снижать эффект антихолинэстеразных средств при миастении.

Противодиабетические средства	Поскольку кортикостероиды могут повышать концентрацию глюкозы в крови, может потребоваться коррекция дозы противодиабетических средств.
Ингибиторы ароматазы - аминоглутетимид	Угнетение функции надпочечников, индуцированное аминоглутетимидом, может усугубить эндокринные изменения, вызванные длительной терапией глюкокортикоидами.
Иммунодепрессанты	Метилпреднизолон обладает дополнительными иммуносупрессивными свойствами при одновременном применении с другими иммунодепрессантами, что может повысить терапевтический эффект или повысить риск развития побочных реакций.
НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) - высокие дозы аспирина (ацетилсалициловая кислота)	1) При одновременном применении кортикостероидов с НПВС повышается риск желудочно-кишечного кровотечения и появления язв. 2) Метилпреднизолон в больших дозах способен увеличить клиренс аспирина. При отмене метилпреднизолон повышает концентрацию салицилатов в сыворотке крови может привести к салициловой интоксикации.
Средства, выводящие калий	При одновременном применении кортикостероидов с лекарственными средствами, выводящими калий (такими как диуретики, амфотерицин В, слабительные средства), необходимо тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития гипокалиемии. Также существует повышенный риск развития гипокалиемии при одновременном применении кортикостероидов с ксантином или β_2 -агонистами.

Особые указания и меры предосторожности

Иммуносупрессивные эффекты/повышенная восприимчивость к инфекциям

Кортикостероиды могут повышать восприимчивость к инфекциям, а также маскировать симптомы инфекции. Во время их применения могут возникать новые инфекции. При применении кортикостероидов возможно снижение устойчивости к инфекциям, а также снижение способности организма к локализации инфекционного процесса. Развитие инфекций, вызванных различными патогенными организмами, такими как вирусы, бактерии, грибы, простейшие или гельминты, которые локализуются в любой части организма, может быть связано с применением кортикостероидов как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими иммуносупрессивными средствами, воздействующими на клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет или на функции нейтрофилов. Эти инфекции могут протекать легко, но в ряде случаев возможно

тяжелое течение и даже летальный исход. С повышением доз кортикостероидов частота возникновения воспалительных осложнений повышается.

Лица, которые принимают лекарственные средства, подавляющие иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям по сравнению со здоровыми лицами. Например, ветряная оспа и корь могут иметь более тяжелое течение и даже привести к смерти неиммунизированных детей или взрослых, которые принимают кортикостероиды.

С предельной осторожностью следует принимать кортикостероиды пациентам с подтвержденной или с подозрением на наличие паразитарной инфекции, такой как стронгилоидоз (*Strongyloides*) (гельминтоз из группы кишечных нематодов). У таких пациентов иммуносупрессия, индуцированная приемом кортикостероидов, может привести к суперинфекции *Strongyloides* и диссеминации инфекции с широкой миграцией личинок, часто сопровождающейся развитием тяжелого энтероколита и риском развития фатальной грам-отрицательной септицемии.

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

Введение живых или живых аттенуированных вакцин противопоказано пациентам, которые получают иммуносупрессивные дозы кортикостероидов. Этим пациентам можно вводить убитые или инактивированные вакцины, однако ответ на такие вакцины может быть снижен. Указанные процедуры иммунизации можно проводить пациентам, которые получают кортикостероиды в неиммуносупрессивных дозах.

Назначение кортикостероидов пациентам с активной формой туберкулеза возможно в случаях молниеносного или диссеминированного туберкулеза, или пациентам, которые получают кортикостероиды в сочетании с соответствующей противотуберкулезной терапией. Если кортикостероиды показаны пациентам с латентным туберкулезом или реактивностью на туберкулин, следует проводить тщательное наблюдение за пациентами, поскольку может возникнуть реактивация заболевания. При длительной терапии кортикостероидами эти пациенты должны получать химиопрофилактику.

У пациентов, получавших терапию кортикостероидами, отмечали саркому Капоши. Прекращение лечения кортикостероидами может привести к клинической ремиссии.

Влияние на кровь и лимфатическую ткань

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

Влияние на иммунную систему

Вероятен риск развития аллергических реакций. Несмотря на редкие случаи возникновения кожных реакций и анафилактических/анафилактоидных реакций у

пациентов, получающих кортикостероиды, необходимо принять все меры предосторожности непосредственно перед применением кортикостероидов, особенно если в анамнезе пациента была аллергия на какое-либо лекарственное средство.

Влияние на эндокринную систему

Длительное применение терапевтических доз кортикостероидов может стать причиной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой супрессии (т.е. вторичной недостаточности коры надпочечников). Тяжесть и длительность течения недостаточности коры надпочечников варьируют у пациентов и зависят от дозы, частоты, времени и длительности применения глюкокортикоидной терапии. Этот эффект можно свести к минимуму, назначив лекарственное средство через день.

Кроме того, в случае внезапного прекращения применения глюкокортикоидов может развиваться острая надпочечниковая недостаточность с летальным исходом.

Развитие вторичной недостаточности коры надпочечников, индуцированной лекарственным средством, можно свести к минимуму путем постепенного снижения дозы. Этот тип относительной недостаточности может сохраняться в течение нескольких месяцев после прекращения лечения, поэтому в течение этого периода при возникновении стрессовых ситуаций гормональную терапию необходимо восстановить. Так как возможно нарушение секреции минералокортикоидов, необходимо одновременное назначение электролитов и/или минералокортикоидов.

Если пациент во время приема кортикостероидов подвергается внезапному большому стрессу, требуется введение высоких доз кортикостероидов быстрого действия до, во время и после стрессовых ситуаций.

При резком прекращении применения глюкокортикоидов может развиваться стероидный «синдром отмены», не имеющий отношение к недостаточности коры надпочечников. Данный синдром включает следующие симптомы: анорексия, тошнота, рвота, вялость, головные боли, лихорадка, боли в суставах, шелушение кожи, боль в мышцах, потеря веса и/или артериальная гипотензия. Считается, что эти симптомы являются следствием внезапного изменения концентрации глюкокортикоидов, нежели низкого уровня кортикостероидов.

Так как глюкокортикоиды способны вызывать или усугублять синдром Кушинга, пациентам с болезнью Кушинга следует избегать применения глюкокортикоидов.

У пациентов с гипотиреозом отмечается более выраженный эффект кортикостероидов.

Обмен веществ и питание

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

Нарушения психики

При применении кортикостероидов могут возникать психические расстройства, включая эйфорию, бессонницу, перепады настроения, изменения личности и тяжелую депрессию, определенные психотические проявления. Также при применении

кортикостероидов могут усугубиться симптомы у пациентов с эмоциональной нестабильностью или склонность к развитию психоза.

При применении системных стероидов 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, однако в отдельных случаях может потребоваться соответствующее лечение. Сообщалось о развитии психических расстройств после отмены применения кортикостероидов; их частота неизвестна. Необходимо проинформировать пациентов и/или лиц, ухаживающих за пациентом, о необходимости обращения за медицинской помощью, если у пациента появляются психические симптомы, особенно при подозрении на депрессивное настроение или суицидальные мысли. Необходимо предупредить пациентов и/или лиц, ухаживающих за пациентом, о возможных психических нарушениях, которые могут возникать во время постепенного снижения дозы или сразу после отмены кортикостероидов.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении системных кортикостероидов пациентам с тяжелыми аффективными расстройствами в личном анамнезе или у родственников первой степени родства, таким как депрессивное состояние, маниакально-депрессивный или стероидный психоз.

Влияние на нервную систему

Следует с осторожностью применять кортикостероиды у пациентов с судорожными состояниями.

Кортикостероиды следует применять с осторожностью у пациентов с *Myasthenia gravis* (см. также раздел по миопатии, под разделом «Влияние на опорно-двигательный аппарат»).

Имеются сообщения о эпидуральном липоматозе у пациентов, которые используют препарат длительно в высоких дозах.

Влияние на органы зрения

Кортикостероиды следует применять с осторожностью при поражении глаз, вызванном вирусом простого герпеса из-за возможности развития перфорации роговицы. Требуется постоянное наблюдение за пациентами с глаукомой (или положительным семейным анамнезом).

Нарушения зрения

Возможны нарушения зрения при локальном или системном использовании кортикостероидов. Если у пациента появилось помутнение зрения или другие симптомы, необходима консультация врача-офтальмолога для определения возможной причины. Сообщалось, что катаракта, глаукома или редкое заболевание - центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ) могут вызывать нарушения зрения после использования локальных или системных кортикостероидов.

Длительное применение кортикостероидов может вызвать развитие задней субкапсулярной катаракты и ядерной катаракты (в частности у детей), экзофтальма или повышение внутриглазного давления, что может привести к развитию глаукомы с возможным повреждением зрительных нервов. У пациентов, которые получают глюкокортикоиды, также повышается вероятность развития вторичной грибковой и вирусной инфекции глаз.

Терапия кортикостероидами имеет причинно-следственную связь с хориоретинопатией, которая может привести к отслоению сетчатки.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Глюкокортикоиды вызывают такие побочные действия со стороны сердечно-сосудистой системы, как дислипидемия и артериальная гипертензия. При длительных курсах лечения и применении высоких доз у пациентов с уже имеющимися факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний могут появиться и другие сердечно-сосудистые осложнения. Следовательно, таким пациентам кортикостероиды должны назначаться с осторожностью, также следует обращать особое внимание на факторы риска и в случае необходимости проводить дополнительный мониторинг сердечной деятельности. Применение низких доз и назначение кортикостероидов через день может снизить частоту развития осложнений.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

При застойной сердечной недостаточности системные кортикостероиды следует применять с осторожностью, только в случаях крайней необходимости. Требуется наблюдение за пациентами с застойной сердечной недостаточностью или недавним инфарктом миокарда (поступали сообщения о перфорации миокарда).

Следует соблюдать осторожность при совместном применении с кардиоактивными средствами (такими как дигоксин), т.к. стероидные препараты вызывают дисбаланс электролитов/потерю калия.

Кортикостероиды следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным артериальным давлением.

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

Не существует единого мнения о том, могут ли кортикостероиды в ходе терапии вызывать развитие язвы желудка. Однако терапия глюкокортикоидами может маскировать симптомы язвы желудка, в связи с чем возможно возникновение перфорации или кровотечения без выраженного болевого синдрома. Терапия кортикостероидами может маскировать перитонит или другие знаки/симптомы, связанные с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, такими как перфорация, обструкция или панкреатит.

Повышен риск развития желудочно-кишечных язв при применении в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Кортикостероиды следует применять с осторожностью у пациентов с неспецифическим язвенным колитом, а также при дивертикулитах, недавних кишечных анастомозах, активной или латентной язве желудка, если существует риск возникновения перфорации, абсцесса или другой пиогенной инфекции.

Высокие дозы кортикостероидов могут вызывать развитие острого панкреатита.

Влияние на гепатобилиарную систему

Редко сообщалось о гепатобилиарных нарушениях, которые в большинстве случаев являются обратимыми после отмены терапии. Поэтому необходимо соответствующее наблюдение.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении высоких доз кортикостероидов были отмечены случаи развития острой миопатии, которая наиболее часто возникала у пациентов с нарушением нервной мышечной передачи (например, при *Myasthenia gravis*) или у пациентов, одновременно получающих антихолинэргические средства, такие как нейромышечные блокаторы (например, панкуроний). Острая миопатия является генерализованной, может вовлекать глазные и дыхательные мышцы и привести к тетрапарезу. Возможно повышение уровня креатинкиназы. До наступления клинического улучшения или выздоровления после отмены кортикостероидов может пройти от нескольких недель до нескольких лет.

Остеопороз является частым и, в то же время, редко диагностируемым побочным эффектом, развивающимся при длительном применении высоких доз глюкокортикоидов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Кортикостероиды следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью.

Результаты исследований

При применении гидрокортизона или кортизона в средних и высоких дозах возможно повышение артериального давления, задержка натрия и воды и увеличение экскреции калия. Эти эффекты встречаются редко и их отмечают при применении синтетических производных этих лекарственных средств в высоких дозах. Рекомендуется соблюдение диеты с ограничением потребления соли и прием калиевых пищевых добавок. Все кортикостероиды повышают экскрецию кальция.

Травмы, отравления и осложнения процедур

Системные кортикостероиды не применяются при лечении травматических повреждений мозга. Данные многоцентрового исследования показали повышенную смертность в течение двух недель после травмы у пациентов, получавших метилпреднизолон, и в течение шести месяцев у пациентов, получавших плацебо. Причинно-следственной связи с метилпреднизолоном не было установлено.

Другие меры предосторожности

С осторожностью следует проводить длительное лечение кортикостероидами у пожилых пациентов, поскольку существует повышенный риск развития остеопороза и задержки жидкости с возможной гипертензией.

При одновременном применении метилпреднизолона и фторхинолонов увеличивается риск развития повреждений сухожилий, особенно у пациентов пожилого возраста.

Поскольку осложнения лечения глюкокортикоидами зависят от дозы и длительности терапии, в каждом отдельном случае следует оценить соотношение риск/польза относительно дозы и продолжительности лечения, а также необходимость в применении ежедневной или прерывистой терапии.

Для контроля заболевания, которое подлежит лечению, следует применять наименьшую возможную дозу кортикостероида, а когда появляется возможность снизить дозу, то такое снижение должно быть постепенным.

Сообщалось о возникновении потенциально опасного для жизни феохромоцитомного криза после применения системных кортикостероидов. Кортикостероиды должны применяться у пациентов с подозрением на феохромоцитому или с подтвержденной феохромоцитомой после соответствующей оценки риска и пользы.

Применение у детей

Следует осуществлять тщательный контроль за ростом и развитием новорожденных и детей, получающих длительную терапию кортикостероидами. У детей, которые получают длительную ежедневную терапию глюкокортикоидами в дробных дозах, может отмечаться задержка роста, и применение такого режима следует ограничить наиболее неотложными показаниями. Назначение глюкокортикоидов через день обычно позволяет избежать или свести к минимуму данное побочное действие. У новорожденных и детей, получающих длительную терапию кортикостероидами, отмечен особый риск развития повышенного внутричерепного давления.

Высокие дозы кортикостероидов могут вызывать развитие панкреатита у детей.

Метипред 4 и 16 мг таблетки содержат лактозы моногидрат. Лекарственное средство не следует применять пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом *Lapp* лактазы или мальабсорбцией глюкозы/галактозы.

Фертильность, период беременности и кормления грудью

Фертильность

Данные о негативном влиянии кортикостероидов на репродуктивную функцию отсутствуют.

Период беременности

В ходе исследований на животных установлено, что введение кортикостероидов в высоких дозах беременным самкам может вызвать пороки развития плода. Однако кортикостероиды не вызывают возникновение врожденных аномалий при применении у беременных женщин. Поскольку в ходе исследований с участием людей невозможно установить безопасность применения метилпреднизолонa у беременных, лекарственное средство следует применять во время беременности только в случае крайней необходимости.

Некоторые кортикостероиды легко проникают через плацентарный барьер. В рамках одного ретроспективного исследования выявлено повышение частоты случаев недостаточной массы тела у новорожденных, матери которых получали кортикостероиды. За состоянием таких новорожденных следует тщательно наблюдать на предмет наличия признаков недостаточности надпочечников, хотя недостаточность надпочечников у новорожденных, подвергавшихся воздействию кортикостероидов внутриутробно, отмечена редко.

Влияние кортикостероидов на ход родов неизвестно.

У новорожденных, матери которых получали длительное лечение кортикостероидами в период беременности, отмечено развитие катаракты.

Период кормления грудью

Кортикостероиды проникают в грудное молоко.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Кортикостероиды, присутствующие в грудном молоке, могут задерживать рост и влиять на эндогенную продукцию глюкокортикоидов у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Поскольку исследований влияния кортикостероидов на репродуктивную функцию у людей не проводили, применение данного лекарственного средства в период грудного вскармливания возможно только в том случае, если потенциальная польза от терапии превышает возможный риск для ребенка.

Перед назначением данного лекарственного средства беременным, кормящим грудью, или женщинам репродуктивного возраста, необходимо соизмерить ожидаемую пользу применения кортикостероидов с возможными побочными действиями в отношении матери и эмбриона или плода.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

Передозировка

Не отмечено ни одного клинического синдрома, связанного с острой передозировкой при применении кортикостероидов. О развитии острой токсичности и/или смерти после передозировки глюкокортикоидов сообщалось редко. В случае передозировки специфического антидота не существует; назначается обычное поддерживающее и симптоматическое лечение. Метилпреднизолон выводится путем диализа.

Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток в полиэтиленовом (HDPE) контейнере с полиэтиленовой (HDPE) крышкой. По 1 контейнеру вместе с инструкцией по медицинскому применению на русском языке в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить при температуре 15-25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Орион Корпорейшн, Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Беларусь претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

Представительство АО Олайнфарм, г. Минск, ул. Красноезвездная, д. 18 «Б», к. 501, Республика Беларусь.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара) на территории Туркменистана, Таджикистана и Киргизии:
АО «Олайнфарм», ул. Рупницу 5, Олайне, LV-2114, Латвия.