

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТИПРЕД
(METHYPRED)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить метилпреднізолону натрію сукцинату, еквівалентно 250 мг метилпреднізолону;

допоміжна речовина: натрію гідроксид;

розчинник: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок білого або злегка жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування.

Код АТХ Н02А В04.

Фармакологічні властивості.

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

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

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

Фармакокінетика. При внутрішньом'язовому введенні пік концентрації метилпреднізолону в сироватці крові спостерігається через 2 години.

На 77 % метилпреднізолон зв'язується з протеїнами плазми, зв'язок з транскортином незначний. Об'єм розподілу – 1-1,5 л/кг. Метилпреднізолон метаболізується до неактивних метаболітів. Середній кліренс становить 6,5 мл/кг/хв. Тривалість протизапального ефекту становить

18-36 годин. Приблизно 5 % препарату виводиться з організму із сечею. Метилпреднізолон проникає через плаценту і виділяється з грудним молоком. Метилпреднізолон виводиться при діалізі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Застосування глюкокортикостероїдів слід розглядати лише як виключно симптоматичне лікування, за винятком окремих ендокринних розладів, коли вони застосовуються як замісна терапія.

Протизапальне лікування

Ревматичні захворювання

Як допоміжна терапія для короточасного застосування (щоб допомогти пацієнтові пережити гострий епізод 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;
- епикондиліт;
- 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);
- вузликівий періартеріїт;
- синдром Гудпасчера.

□ *Дерматологічні захворювання*

- Пухирчатка.
- Тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса–Джонсона).
- Ексфоліативний 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;
- атопічний дерматит;
- сироваткова хвороба;
- сезонний або цілорічний алергічний риніт;
- реакції гіперчутливості до лікарських засобів;
- 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'юктивіт;
- 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 покращання 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, перевага може віддаватися 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.

Протипоказання.

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.

Гіперчутливість до арахісу або сої. Невелика кількість соєвої олії може екстрагуватися з гумової пробки, що закупорює флакон, тому препарат не слід застосовувати у осіб, які страждають алергією на арахіс або сою.

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 (див. також розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»): 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 найпоширенішої підродини ферментів CYP у печінці дорослої людини. Він каталізує β-гідроксилювання стероїдів, що є істотно важливим етапом метаболізму фази I ендогенних 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 здатні впливати на метаболізм глюкокортикостероїдів 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 титрування дози 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, щоб досягти бажаного результату.

СУБСТРАТИ CYP3A4. У присутності іншого субстрату CYP3A4 печінковий кліренс метилпреднізолону може змінюватися, що потребує відповідного корегування дози. Ймовірно, побічні реакції, пов'язані з застосуванням кожного з окремих лікарських засобів, можуть виникати частіше при їхньому сумісному застосуванні.

ЕФЕКТИ, ЗУМОВЛЕНІ НЕ CYP3A4. Інші взаємодії і ефекти, які виникають при застосуванні метилпреднізолону, описані у таблиці 1 нижче.

У таблиці 1 наведено перелік і опис найчастіших і/або клінічно значущих взаємодій між лікарськими засобами або ефектів, які спостерігаються при застосуванні метилпреднізолону.

Таблиця 1.

Клас або тип лікарського засобу / ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ або РЕЧОВИНА	Взаємодія/тип взаємодії
Антибактеріальні ІЗОНІАЗИД	ІНГІБІТОР CYP3A4 (метилпреднізолон потенційно може підвищувати швидкість ацетилювання і кліренс ізоніазиду).
Антибіотики, протитуберкульозні засоби РИФАМПІН	ІНДУКТОР CYP3A4

Антикоагулянти (пероральні)	Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти варіює. Повідомляється про підсилення, а також про послаблення дії антикоагулянтів при сумісному застосуванні з кортикостероїдами. Тому слід здійснювати спостереження за показниками згортання крові для підтримання бажаної дії антикоагулянтів.
Протисудомні засоби КАРБАМАЗЕПІН	ІНДУКТОР СУР3А4 (і СУБСТРАТ)
Протисудомні засоби ФЕНОБАРБІТАЛ ФЕНІТОЇН	ІНДУКТОРИ СУР3А4
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 знадобитися корегування дози протидіабетичних засобів.
Протиблювотні засоби АПРЕПІТАНТ ФОЗАПРЕПІТАНТ	ІНГІБІТОРИ СУР3А4 (і СУБСТРАТИ)
Протигрибкові засоби ІТРАКОНАЗОЛ КЕТОКОНАЗОЛ	ІНГІБІТОРИ СУР3А4 (і СУБСТРАТИ)
Противірусні засоби ІНГІБІТОРИ ВІЛ-ПРОТЕАЗИ	ІНГІБІТОРИ СУР3А4 (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 АМІНОГЛЮТЕТІМІД	Пригнічення надниркових залоз, індуковане аміноглутетімідом, може загострювати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортиккоїдами.
Блокатори кальцієвих каналів ДІЛТІАЗЕМ	ІНГІБІТОР СУР3А4 (і СУБСТРАТ)
Контрацептиви (пероральні) ЕТІНІЛЕСТРАДІОЛ/ НОРЕТІНДРОН	ІНГІБІТОР СУР3А4 (і СУБСТРАТ)
ГРЕЙПФРУТОВИЙ СІК	ІНГІБІТОР СУР3А4

Імуносупресанти ЦИКЛОСПОРИН	ІНГІБІТОР СУР3А4 (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 з застосуванням кожного з окремих лікарських засобів, можуть виникати частіше при їхньому сумісному застосуванні. При одночасному застосуванні метилпреднізолону та циклоспорину були зареєстровані судомні напади.
Імуносупресанти ЦИКЛОФОСФАМІД ТАКРОЛІМУС	СУБСТРАТИ СУР3А4
Макролідні антибактеріальні засоби КЛАРИТРОМІЦИН ЕРИТРОМІЦИН	ІНГІБІТОРИ СУР3А4 (і СУБСТРАТИ)
Макролідні антибактеріальні засоби ТРОЛЕАНДРОМІЦИН	ІНГІБІТОР СУР3А4
НПЗП (нестероїдні протизапальні препарати) високодозовий АСПРИН (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 призводити до підвищення ризику розвитку токсичності саліцилату.
Засоби, які виводять калій	Якщо кортикостероїди застосовуються одночасно із засобами, які виводять калій (наприклад, діуретики), пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом на предмет розвитку гіпокаліємії. Також існує підвищений ризик розвитку гіпокаліємії при супутньому застосуванні кортикостероїдів з амфотеріцином В, ксантенами або бета2-агоністами.

Основні випадки несумісності

Для того, щоб уникнути проблем з 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, тейгециклін, дилтіазему гідрохлорид, кальцію глюконат, векуронію бромід, рокуронію бромід, цизатракурію безилат, глікопіролат, пропофол.

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 може застосовуватися хлорований феногіазин (за одну годину до хіміотерапії).

- Хіміотерапія, що викликає виражений еметогенний ефект.

Для посилення ефекту з першою дозою метилпреднізолону може застосовуватися 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 сприйнятливість до інфекцій

Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій, можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватися опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Застосування кортикостероїдів у вигляді 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.

Особи, які приймають лікарські засоби, що пригнічують імунну систему, є більш сприйнятливими до інфекцій ніж здорові особи. 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 атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Убиті або інактивовані вакцини можуть вводитися 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 має обмежуватися випадками фульмінантного або дисемінованого туберкульозу, при якому кортикостероїди застосовуються для лікування захворювання 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 хіміопрофілактику.

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 з септичним шоком. У ранніх дослідженнях повідомлялося як про позитивні, так і про негативні наслідки застосування кортикостероїдів у цій клінічній ситуації. Результати досліджень, що проводилися пізніше, свідчили про те, що кортикостероїди в якості додаткової терапії мали сприятливий вплив у пацієнтів із септичним шоком, в яких відзначалася недостатність надниркових залоз. Проте пацієнтам із септичним шоком застосування цих препаратів у плановому порядку не рекомендується. За результатами систематичного огляду даних після коротких курсів високих доз кортикостероїдів таким пацієнтам, був зроблений висновок про відсутність доказових даних на користь такого застосування цих препаратів. Однак за даними метааналізу та одного огляду було показано, що більш тривалі (5-11 днів) курси лікування кортикостероїдами у низьких дозах можуть обумовлювати зменшення летальності, особливо у пацієнтів із септичним шоком, залежним від вазопресорної терапії.

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 (ГГА) системи (вторинна недостатність кори надниркових залоз).

Ступінь і тривалість спричиненої недостатності кори надниркових залоз варіюють у пацієнтів і залежить від дози, частоти, часу застосування і тривалості терапії глюкокортикостероїдами. Цей ефект можна звести до мінімуму шляхом застосування альтернуючої терапії.

Окрім цього, у разі раптового припинення застосування глюкокортикостероїдів 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 випадку 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. До цього синдрому належать такі симптоми: анорексія, нудота, блювання, млявість, головний біль, підвищення температури тіла, біль у суглобах, лущення шкіри, міалгія, зменшення маси тіла та/або артеріальна гіпотензія. Вважається, що ці ефекти є наслідком раптової зміни концентрації глюкокортикоїдів, а не низьких рівнів кортикостероїдів.

Оскільки глюкокортикоїди здатні спричиняти 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 застосування кортикостероїдів; їхня частота невідома. Пацієнтів/осіб, які доглядають за пацієнтом, слід проінформувати про необхідність звернутися за медичною допомогою, якщо у пацієнта з'являються психічні симптоми, особливо у разі 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/скасування системних кортикостероїдів.

Вплив на нервову систему

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з судомами.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з міастенією гравіс (див. відомості про міопатію у розділі «Вплив на опорно-руховий апарат»).

Хоча у ході контрольованих клінічних досліджень було встановлено ефективність кортикостероїдів щодо зменшення виражених симптомів загострень розсіяного склерозу, але вони не продемонстрували впливу кортикостероїдів на кінцевий результат або природній перебіг цього захворювання. Згідно з результатами цих досліджень для демонстрації значного ефекту потрібно застосовувати відносно високі дози кортикостероїдів.

Застосування з використанням інтратекального/епідурального шляхів введення було пов'язане з розвитком тяжких медичних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

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 вже 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.

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

Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти розвиток гострого панкреатиту.

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 залучати очні і дихальні м'язи, і може 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, яке, 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 спричиняти 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 додаткове 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 альтернуючої терапії.

Для контролю захворювання, яке підлягає лікуванню, слід застосовувати найменшу можливу дозу кортикостероїда, 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 дробовими дозами глюкокортикостероїдів, може відмічатися затримка росту, і застосування такого режиму слід обмежити найбільш невідкладними показаннями.

Застосування альтернуючої терапії глюкокортикостероїдами зазвичай дає змогу уникнути або звести до мінімуму цю побічну реакцію.

Новонароджені і діти, які отримують тривалу терапію кортикостероїдами, мають особливий ризик через підвищений внутрішньочерепний тиск.

Високі дози кортикостероїдів можуть спричинити розвиток панкреатиту у дітей.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вплив на репродуктивну функцію.

Доказів негативного впливу кортикостероїдів на репродуктивну функцію немає.

Вагітність.

У дослідженнях на тваринах встановлено, що введення матері високих доз кортикостероїдів може спричинити появу вад розвитку плода. Однак, кортикостероїди не спричиняють розвиток вроджених аномалій при застосуванні вагітними жінками. Проте, оскільки дослідження за участю людей нездатні виключити можливість шкідливого впливу, метилпреднізолону натрію сукцинату слід застосовувати під час вагітності і лише у разі нагальної потреби.

Деякі кортикостероїди легко проходять крізь плаценту. У рамках одного ретроспективного дослідження було виявлено підвищення частоти низької маси тіла при народженні у новонароджених, матері яких отримували кортикостероїди. За цими новонародженими слід ретельно спостерігати і проводити оцінку на предмет наявності ознак недостатності наднирників, 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 глюкокортикостероїдів у новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні. Оскільки відповідні дослідження впливу глюкокортикостероїдів на репродуктивну функцію людини не проводилися, ці лікарські засоби повинні застосовуватися жінками під час годування 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 випадку їхнього 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 2 для отримання інформації щодо рекомендованих доз). Дозу для немовлят і дітей 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 в/в протягом щонайменше 30 хвилин. Цю дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності (див. розділ «Особливості застосування»).
ПУЛЬС-ТЕРАПІЯ у разі дуже серйозного загострення і/або неефективності стандартної терапії, зокрема, нестероїдними протизапальними засобами, солями золота та пеніциламіном.	Ревматоїдний артрит: <input type="checkbox"/> 1 г/добу внутрішньовенно протягом 1, 2, 3 чи 4 днів або <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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. <u>Якщо лікування почали проводити протягом 3 годин після травми:</u> 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. <u>Якщо лікування почали проводити протягом 3-8 годин після травми:</u> 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. <u>Така швидкість введення для болюсної ін'єкції можлива лише для цього показання під контролем ЕКГ та із забезпеченням можливості використання дефібрилятора.</u> 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.

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 розчин готують шляхом додавання 4 мл стерильної води шприцом у флакон з ліофілізованим порошком. Одержаний розчин повинен бути прозорим, без видимих домішок.

ПРИГОТУВАННЯ ПЕРФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ

Спочатку готують відновлений розчин. Терапію можна починати, ввівши розчин метилпреднізолону натрію сукцинату внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин (دوزи до 250 мг включно) та протягом принаймні 30 хвилин (دوزи, що перевищують 250 мг). Наступні дози можна вводити аналогічно. Препарат можна вводити розведеним, шляхом змішування приготованого розчину препарату з 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 250 мг до 100 мл.

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

Передозування.

Не відмічено жодного клінічного синдрому гострого передозування при застосуванні кортикостероїдів. Про розвиток гострої токсичності і/або смерті після передозування кортикостероїдами повідомляється рідко. На випадок передозування специфічного антидоту не існує; лікування є підтримуючим і симптоматичним.

Метилпреднізолон виводиться шляхом діалізу.

Побічні реакції.

При прийомі метилпреднізолону розвиваються такі ж побічні реакції, як і при прийомі інших глюкокортикостероїдів. Тривалість терапії і дозування впливають на виникнення побічних реакцій. При довготривалій терапії побічні реакції виникають часто, при короткій тривалості курсу лікування – рідко. Метилпреднізолон може спричинити затримку рідини та солей.

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

Раптова відміна довготривалої терапії стероїдами може спричинити синдром відміни. Інтенсивність симптомів залежить від ступеня атрофії кори надниркових залоз. У легких випадках можуть з'являтися такі симптоми: головний біль, нудота, біль у животі, запаморочення, відсутність апетиту, перепади настрою, адинамія і гарячка. У тяжких випадках можуть спостерігатися психічні розлади і підвищення внутрішньочерепного тиску. Повідомлялося про летальні випадки після різкої відміни глюкокортикостероїдної терапії. У пацієнтів з ревматичними хворобами може розвинути псевдоревматизм при відміні терапії.

У поодиноких випадках повідомлялося про розвиток постстероїдного панікуліту при відміні терапії. Повідомлялося про появу твердих пекучих підшкірних вузликів червоного кольору, що з'являються приблизно через 2 тижні після відміни терапії і зникають спонтанно.

Внутрішньом'язові ін'єкції можуть спричинити підшкірну атрофію. Вони також можуть викликати такі реакції: біль, печіння, зміни пігментації (депігментація, лейкодерма), атрофія шкіри, стерильні абсцеси, рідко – ліпоатрофія.

Метилпреднізолон може призвести до алергічних та анафілактичних реакцій.

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

Інфекції та інвазії.

Інфекції, опортуністичні інфекції

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

Рідко: синдром лізису пухлини.

Порушення з боку імунної системи.

Часто: *Часто:* підвищена чутливість до інфекцій, маскування симптомів інфекції.

Рідко: алергічні та анафілактичні реакції.

Анафілактоїдні реакції

Порушення з боку ендокринної системи.

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

Гіпопітуїтризм, синдром відміни кортикостероїдів, що може проявлятися такими симптомами як: анорексія, нудота, блювання, млявість, головний біль, підвищення температури тіла, біль у суглобах, лущення шкіри, міальгія, зменшення маси тіла і/або артеріальна гіпотензія.

Порушення з боку метаболізму та харчування.

Часто: гіпокаліємія, затримка натрію.

Гіпокаліємічний алкалоз, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні (або пероральних гіпоглікемічних засобах при цукровому діабеті), затримка рідини в організмі, негативний азотистий баланс (внаслідок катаболізму білків), підвищення рівня сечовини крові, збільшення апетиту (що може призводити до збільшення маси тіла), ліпоматоз.

Психічні розлади.

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

Афективні розлади (зокрема афективна лабільність, пригнічений настрій, ейфорійний настрій, психологічна залежність, суїцидальне мислення), психотичні розлади (зокрема манія, марення, галюцинації, шизофренія (агравация шизофренії), сплутаність свідомості, психічні розлади, тривога, зміни особистості, перепади настрою, патологічна поведінка, дратівливість.

Порушення з боку нервової системи.

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

Судоми, амнезія, когнітивні розлади, запаморочення, головний біль, епідуральний ліпоматоз.

Порушення з боку органів зору.

Нечасто: збільшення внутрішньоочного тиску, глаукома, катаракта.

Екзофтальм, центральна серозна хоріопатія.

Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Вертиго.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Нечасто: артеріальна гіпертензія, тромбоз.

Застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), артеріальна гіпотензія, дисліпідемія.

Повідомлялося про випадки серцевої аритмії і/або судинного колапсу, і/або зупинки серця після швидкого внутрішньовенного введення великих доз метилпреднізолону натрію сукцинату (більше ніж 0,5 г, введених за період менше ніж 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 респіраторної системи, торакальні та медіастинальні розлади.

Рідко: гикавка.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Рідко: виразка шлунка, панкреатит.

Шлункова кровотеча, перфорація кишечника, пептична виразка (з можливістю перфорації пептичної виразки і кровотечі з пептичної виразки), перитоніт, виразковий езофагіт, езофагіт, біль у животі, здуття живота, діарея, диспепсія, нудота.

Порушення з боку гепатобіліарної системи.

Рідко: підвищене значення печінкових ферментів.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

Рідко: алергічні дерматити, контактні дерматити, набряк Квінке.

Ангіоневротичний набряк, периферичні набряки, петехії, гіпопігментація шкіри, висип, еритема, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз.

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

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

Рідко: асептичний остеонекроз, розрив сухожилків.

Остеонекроз, патологічні переломи, затримка росту, атрофія м'язів, міопатія, остеопороз, нейропатична артропатія, артралгія, міалгія, м'язова слабкість.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз.

Порушення менструального циклу.

Загальні порушення.

Часто: уповільнення росту у дітей, набряк.

Реакції у місці ін'єкції, підвищена втомлюваність, загальне нездужання.

Дослідження.

Підвищення рівня кальцію сечі, пригнічення реакцій на шкірні тести, зниження толерантності до вуглеводів.

Ушкодження, отруєння та ускладнення після процедур.

Компресійний перелом хребта.

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

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

Може підвищуватися зсілість крові, гіперліпідемія, що може призвести до збільшення ризику атеросклерозу і васкуліту. Можливе погіршення якості сперми, аменорея.

Термін придатності. 5 років.

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

Порошок розчиняють безпосередньо перед застосуванням.

Несумісність. Застосовують тільки перелічені в розділі «Спосіб застосування та дози» розчинники.

Упаковка. По 250 мг порошку ліофілізованого у флаконі, по 1 флакону або по 1 флакону і 1 ампулі з розчинником в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Орїон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Орїонїнтїє 1, 02200
Espoo, Фїнляндїя/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

МЕТИПРЕД (METHYPRED)

Состав:

действующее вещество: 1 флакон содержит метилпреднизолон натрия сукцината, эквивалентно 250 мг метилпреднизолонa;

вспомогательное вещество: натрия гидроксид;

растворитель: вода для инъекций.

Лекарственная форма. Порошок лиофилизированный для инъекций.

Основные физико-химические свойства: лиофилизированный порошок белого или слегка желтоватого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Кортикостероиды для системного применения.

Код АТХ N02A B04.

Фармакологические свойства.

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

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

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

Фармакокинетика. При внутримышечном введении метилпреднизолонa пик концентрации в сыворотке крови наблюдается через 2 часа.

На 77% метилпреднизолон связывается с протеинами плазмы, связь с транскортином незначительна. Объем распределения – 1–1,5 л/кг. Метилпреднизолон метаболизируется до неактивных метаболитов. Средний клиренс составляет 6,5 мл/кг/мин. Продолжительность противовоспалительного эффекта – 18–36 часов. Около 5% препарата выводится из организма с мочой. Метилпреднизолон проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Метилпреднизолон выводится при диализе.

Клинические характеристики.

Показания.

Применение глюкокортикоидов следует рассматривать лишь как исключительно симптоматическое лечение, за исключением отдельных эндокринных расстройств, когда они применяются как заместительная терапия.

Противовоспалительное лечение

Ревматические заболевания

Как вспомогательная терапия для кратковременного применения (чтобы помочь пациенту пережить острый эпизод или обострение) 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 как поддерживающая терапия 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.
- Булезный герпетиформный дерматит.
- Тяжелый себорейный дерматит.
- Тяжелый псориаз.
- Грибовидный 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 к лекарственным средствам;
- 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);
 - регионарный 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 (как вспомогательная терапия 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 относительно 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.

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 атенуированных вакцин противопоказано пациентам, которые получают иммуносупрессивные дозы кортикостероидов.

Гиперчувствительность к арахису или сое. Небольшое количество соевого масла может экстрагироваться из резиновой пробки, которая закупоривает флакон, поэтому препарат не следует применять у лиц, страдающих аллергией на арахис или сою.

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 (см. также разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»): 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 титровать дозу метилпреднизолона во избежание развития токсичности кортикостероида.

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 отдельных лекарственных средств, могут возникать чаще при их одновременном применении.

ЭФФЕКТЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НЕ СYP3A4. 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.

Таблица 1.

Класс или тип лекарственного средства / ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО или ВЕЩЕСТВО	Взаимодействие/тип взаимодействия
Антибактериальные ИЗОНИАЗИД	ИНГИБИТОР СYP3A4 (метилпреднизолон потенциально может повышать скорость ацетилирования и клиренс изониазида).
Антибиотики, противотуберкулезные средства РИФАМПИН	ИНДУКТОР СYP3A4
Антикоагулянты (пероральные)	Влияние метилпреднизолона на пероральные антикоагулянты варьирует. Сообщается об усилении, а также об ослаблении действия антикоагулянтов при совместном применении с кортикостероидами. Поэтому следует осуществлять наблюдение за показателями свертываемости крови для поддержания желаемого действия антикоагулянтов.
Противосудорожные средства КАРБАМАЗЕПИН	ИНДУКТОР СYP3A4 (и СУБСТРАТ)
Противосудорожные средства ФЕНОБАРБИТАЛ ФЕНИТОИН	ИНДУКТОРЫ СYP3A4
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 СYP3A4 (и СУБСТРАТЫ)
Противогрибкові засоби ИТРАКОНАЗОЛ КЕТОКОНАЗОЛ	ИНГИБИТОРЫ СYP3A4 (и СУБСТРАТЫ)

<p>Противовирусные средства ИНГИБИТОРЫ ВИЧ-ПРОТЕАЗЫ</p> <p>Ингибиторы ароматазы АМИНОГЛЮТЕТИМИД</p>	<p>ИНГИБИТОРЫ СУРЗА4 (и СУБСТРАТЫ)</p> <p>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.</p> <p>Угнетение надпочечников, индуцированное аминоглютетимидом, может обострять эндокринные изменения, которые обусловлены длительным лечением глюкокортикоидами.</p>
<p>Блокаторы кальциевых каналов ДИЛТИАЗЕМ</p>	<p>ИНГИБИТОР СУРЗА4 (и СУБСТРАТ)</p>
<p>Контрацептивы (пероральные) ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ/ НОРЕТИНДРОН</p>	<p>ИНГИБИТОР СУРЗА4 (и СУБСТРАТ)</p>
<p>ГРЕЙПФРУТОВЫЙ СОК</p>	<p>ИНГИБИТОР СУРЗА4</p>
<p>Иммуносупрессанты ЦИКЛОСПОРИН</p>	<p>ИНГИБИТОР СУРЗА4 (и СУБСТРАТ)</p> <p>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 отдельных лекарственных средств могут возникать чаще при их совместном применении.</p> <p>При одновременном применении метилпреднизолона и циклоспорина были зарегистрированы судорожные припадки.</p>
<p>Иммуносупрессанты ЦИКЛОФОСФАМИД ТАКРОЛИМУС</p>	<p>СУБСТРАТЫ СУРЗА4</p>
<p>Макролидные антибактериальные средства КЛАРИТРОМИЦИН ЭРИТРОМИЦИН</p>	<p>ИНГИБИТОРЫ СУРЗА4 (и СУБСТРАТЫ)</p>
<p>Макролидные антибактериальные средства ТРОЛЕАНДРОМИЦИН</p>	<p>ИНГИБИТОР СУРЗА4</p>
<p>НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) высокодозовый АСПИРИН (ацетилсалициловая кислота)</p>	<p>При применении кортикостероидов с НПВП может повышаться частота развития желудочно-кишечного кровотечения и язв. 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 развития токсичности салицилата.</p>
<p>Средства, выводящие калий</p>	<p>Если кортикостероиды применяются одновременно со средствами, выводящими калий (например, диуретики), пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития гипокалиемии. Также существует повышенный риск развития гипокалиемии при сопутствующем применении кортикостероидов с амфотерицином В, ксантенами или бета2-агонистами.</p>

Основные случаи несовместимости

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, тейгециклин, дилтиазема гидрохлорид, кальция глюконат, векурония бромид, рокурония бромид, цизатракурия безилат, гликопиролат, пропофол.

Взаимодействия, имеющие положительные последствия.

Профилактика тошноты и рвоты, которые связаны с химиотерапией по причине 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, могут маскировать некоторые признаки инфекции, а при их применении могут возникать новые инфекции. При применении кортикостероидов может снижаться сопротивляемость организма и его способность локализовать инфекцию. Применение кортикостероидов в виде 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. Лица, которые принимают лекарственные средства, подавляющие иммунную систему, являются более восприимчивыми к инфекциям, чем здоровые. 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 кортикостероиды применяются для лечения заболевания 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. В ранних исследованиях сообщалось как о положительных и, так и о негативных 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 отмечалась недостаточность

надпочечников. Однако пациентам с септическим шоком применения этих препаратов в плановом порядке не рекомендуется. По результатам систематического обзора данных после коротких курсов высоких доз кортикостероидов таким пациентам, был сделан вывод об отсутствии доказательных данных в пользу такого применения этих препаратов. Однако по данным метаанализа и одного обзора было показано, что более длительные (5-11 дней) курсы лечения кортикостероидами в низких дозах могут обуславливать уменьшение летальности, особенно у пациентов с септическим шоком, зависимым от вазопрессорной терапии.

Влияние на иммунную систему

Могут возникать аллергические реакции. Поскольку редко у пациентов, получавших терапию кортикостероидами, регистрировались кожные реакции и анафилактические/анафилактоидные реакции, перед применением следует принять соответствующие меры, особенно если у пациента в анамнезе наблюдалась аллергия на любое 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 (ГГА) 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. К этому синдрому относятся следующие симптомы: 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 применения кортикостероидов; их частота неизвестна. Пациентов/лиц, которые ухаживают за пациентом, следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью, если у пациента появляются психические симптомы, особенно при подозрении на депрессивное настроение или суицидальные мысли. 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 (см. сведения о миопатии в разделе «Влияние на опорно-двигательный аппарат»).

Хотя в ходе контролируемых клинических исследований были установлена эффективность кортикостероидов по уменьшению выраженных симптомов обострений рассеянного склероза, но они не продемонстрировали влияние кортикостероидов на конечный результат или естественное течение этого заболевания. Согласно результатам этих исследований для демонстрации значительного эффекта нужно применять относительно высокие дозы кортикостероидов.

Применение с использованием интратекального/эпидурального путей введения было связано с развитием тяжелых медицинских реакций (см. раздел «Побочные реакции»).

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

Воздействие 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 ускориться 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 обстоятельно 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 необходимости.

Влияние на сосуды

Кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией.

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

Высокие дозы кортикостероидов могут вызывать развитие острого панкреатита.

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 вовлекать глазные и дыхательные мышцы, и может 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, которое, однако, редко распознают.

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 дополнительное применение калия. Все кортикостероиды увеличивают экскрецию кальция.

Повреждения, отравления и осложнение процедур

Метилпреднизолон 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 метилпреднизолон натрия сукцинат сравнению с пациентами группы плацебо. Причинная связь с лечением метилпреднизолон 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 относительно необходимости в применении ежедневной или альтернирующей 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, и применение такого режима следует ограничить наиболее неотложным показаниям. Применение альтернирующей терапии глюкокортикоидами обычно позволяет избежать или свести к минимуму эту побочную реакцию.

Новорожденные и дети, получающие длительную терапию кортикостероидами, имеют особый риск через повышенное внутричерепное давление.

Высокие дозы кортикостероидов могут вызывать развитие панкреатита у детей.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Влияние на репродуктивную функцию.

Доказательств негативного влияния кортикостероидов на репродуктивную функцию нет.

Беременность.

В исследованиях на животных установлено, что введение матери высоких доз кортикостероидов может вызвать появление пороков развития плода. Однако, кортикостероиды не влекут развитие врожденных аномалий при применении беременными женщинами. Однако, поскольку исследования с участием людей неспособны исключить возможность вредного воздействия, метилпреднизолон натрия сукцинат следует применять во время беременности только при наличии четкой необходимости.

Некоторые кортикостероиды легко проходят через плаценту. В рамках одного ретроспективного исследования было выявлено повышение частоты низкой массы тела при рождении у новорожденных, матери которых получали кортикостероиды. По этим 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, присутствуют в грудном молоке, могут задерживать рост и влиять на эндогенную продукцию глюкокортикоидов у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Поскольку соответствующие исследования влияния глюкокортикоидов на организм человека не проводились, эти лекарственные средства должны применяться женщинами во время кормления грудью только тогда, когда польза терапии перевешивает 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 оценивалась. 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 2 для получения информации относительно рекомендуемых доз). Дозу для младенцев и детей 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).

Таблица 2

Рекомендуемые дозы метилпреднизолона натрия сукцината

Вспомогательная терапия при состояниях, которые угрожают жизни	Рекомендуемая доза составляет 30 мг/кг массы тела при введении в/в 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 (см. раздел «Особенности применения»).
ПУЛЬС-ТЕРАПИЯ в случае очень серьезного обострения и/или неэффективности стандартной терапии, в частности, нестероидными противовоспалительными средствами, солями золота и пенициламином.	Ревматоидный артрит: <input type="checkbox"/> 1 г/сутки внутривенно в течение 1, 2, 3 или 4 дней или <input type="checkbox"/> 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 относительно злокачественного новообразования	<input type="checkbox"/> Химиотерапия, которая вызывает легкий или умеренный эметогенный эффект <input type="checkbox"/> Введения 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.

Острая травма спинного мозга	<p>□ 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.</p> <p>Лечение необходимо начинать в первые восемь часов после травмы.</p> <p><u>Если лечение начали проводить в течение 3 часов после травмы:</u> 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.</p> <p><u>Если лечение начали проводить в течение 3-8 часов после травмы:</u> 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.</p> <p>Для инфузионной помпы желательно выбирать другое место для внутривенного ведения, чем для болюсной инъекции.</p> <p><u>Такая скорость введения для болюсной инъекции возможна лишь для этого показания</u> 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.</p>
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 как вспомогательная и не заменяет традиционную терапию.

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 желателно 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 раствор готовят путем добавления 4 мл стерильной воды шприцем во флакон с лиофилизированным порошком. Полученный раствор должен быть прозрачным, без видимых примесей.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ПЕРФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

Сначала готовят восстановленный раствор. Терапию можно начинать, введя раствор метилпреднизолона натрия сукцината внутривенно в течение по меньшей мере 5 минут (дозы до 250 мг включительно) и в течение по крайней мере 30 минут (дозы, которые превышают 250 мг). Следующие дозы можно вводить аналогично. Препарат можно вводить разведенным, путем смешивания приготовленного р-ра препарата с 5% раствором глюкозы или 0,9 % раствором натрия хлорида в соотношении 250 мг до 100 мл.

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

Передозировка.

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

Метилпреднизолон может вызвать задержку жидкости и солей.

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

Внезапная отмена длительной терапии стероидами может вызывать синдром отмены.

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

В единичных случаях сообщалось о развитии постстероидного панникулита при отмене терапии.

Сообщалось о появлении твердых жгучих подкожных узелков красного цвета, которые появляются приблизительно через две недели после отмены терапии и исчезают спонтанно.

Внутримышечные инъекции могут вызвать подкожную атрофию. Они также могут вызывать такие реакции: боль, жжение, изменения пигментации (депигментация, лейкодерма), атрофия кожи, стерильные абсцессы, редко – липоатрофия.

Метилпреднизолон может привести к аллергическим и анафилактическим реакциям.

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

Инфекции и инвазии.

Инфекции, оппортунистические инфекции.

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

Редко: синдром лизиса опухоли.

Нарушения со стороны иммунной системы.

Часто: повышенная чувствительность к инфекциям, маскировка симптомов инфекции.

Редко: аллергические и анафилактические реакции.

Анафилактоидные реакции.

Нарушения со стороны эндокринной системы.

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

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.

Часто: гипокалиемия, задержка натрия.

Гипокалиемический алкалоз, , нарушение толерантности к глюкозе, повышение потребности в инсулине (или пероральных гипогликемических средствах при сахарном диабете), задержка жидкости в организме, отрицательный азотистый баланс (вследствие катаболизма белков), повышение уровня мочевины крови, повышение аппетита (что может приводить к увеличению массы тела), липоматоз.

Психические расстройства.

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

Аффективные расстройства (в частности аффективная лабильность, подавленное настроение, эйфорическое настроение, психологическая зависимость, суицидальное мышление), психотические расстройства (в частности, мания, бред, галлюцинации, шизофрения (аггравация шизофрении), психические расстройства, спутанность сознания, тревога, изменения личности, перепады настроения, патологическое поведение, раздражительность.

Нарушения со стороны нервной системы.

Редко: деменция, эпилептические припадки.

Повышение внутричерепного давления (с отеком диска зрительного нерва (доброкачественная внутричерепная гипертензия)), судороги, амнезия, когнитивные расстройства, головокружение, головная боль, эпидуральный липоматоз.

Нарушения со стороны органов зрения.

Нечасто: повышение внутриглазного давления, глаукома, катаракта.

Экзофтальм, центральная серозная хориопатия.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.

Вертиго.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Нечасто: артериальная гипертензия, тромбоз.

Застойная сердечная недостаточность (у пациентов, предрасположенных к этому), артериальная гипотензия, дислипидемия.

Сообщалось о случаях сердечной аритмии и/или сосудистого коллапса, и/или остановки сердца после быстрого внутривенного введения больших доз метилпреднизолона натрия сукцината (более чем 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 респираторной системы, торакальные и медиастинальные расстройства.

Редко: икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Редко: язва желудка, панкреатит.

Желудочное кровотечение, перфорация кишечника, пептическая язва (с возможностью перфорации пептической язвы и кровотечения из пептической язвы), перитонит, язвенный эзофагит, эзофагит, боль в животе, вздутие живота, диарея, диспепсия, тошнота.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы.

Редко: повышенное значение печеночных ферментов.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

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

Редко: аллергические дерматиты, контактные дерматиты, отек Квинке.

Ангионевротический отек, периферические отеки, петехии, гипопигментация кожи, сыпь, эритема, зуд, крапивница, гипергидроз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани.

Часто: атрофия, миопатия, мышечная слабость, остеопороз.

Редко: асептический остеонекроз, разрыв сухожилий.

Остеонекроз, патологические переломы, задержка роста, атрофия мышц, миопатия, остеопороз, нейропатическая артропатия, артралгия, миалгия, мышечная слабость.

Нарушения репродуктивной системы и молочных желез.

Нарушение менструального цикла.

Общие нарушения.

Часто: замедление роста у детей, отек.

Реакции в месте инъекции, повышенная утомляемость, общее недомогание.

Исследования.

Повышение уровня кальция мочи, угнетение реакций на кожные тесты, снижение толерантности к углеводам.

Повреждения, отравления и осложнения после процедур.

Компрессионный перелом позвоночника.

При применении противопоказанными путями введения (интратекально/эпидурально) наблюдались 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.

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

Может повышаться свертываемость крови, гиперлипидемия, что может привести к увеличению риска атеросклероза и васкулита. Возможно ухудшение качества спермы, аменорея.

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Порошок растворяют непосредственно перед применением.

Несовместимость. Применяют только перечисленные в разделе «Способ применения и дозы» растворители.

Упаковка. По 250 мг порошка лиофилизированного во флаконе, по 1 флакону или по 1 флакону и 1 ампуле с растворителем в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места ведения деятельности. Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.