

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОН-ФС
(METHYLPREDNISOLONE-PS)

Склад:

діюча речовина: метилпреднізолон;

1 таблетка містить метилпреднізолону 4 мг або 8 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, крохмаль картопляний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, плоскоциліндричні, з насічкою у вигляді хреста.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати кортикостероїдів для системного застосування. Глюкокортикостероїди. Метилпреднізолон. Код АТХ Н02А В04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метилпреднізолон – синтетичний глюкокортикостероїд. Глюкокортикостероїди проникають через клітинні мембрани і утворюють комплекси зі специфічними цитоплазматичними рецепторами, які проникають у клітинне ядро, зв'язуються з ДНК (хроматином), стимулюють транскрипцію мРНК і подальший синтез різних ферментів, чим і пояснюється ефект при системному застосуванні глюкокортикостероїдів.

Метилпреднізолон – аналог преднізолону. За активністю близький до преднізолону, але практично не має мінералокортикоїдної активності, що забезпечує кращу переносимість.

Вплив на запальний процес та імунну відповідь. Метилпреднізолон чинить протизапальну, десенсибілізуючу та антиалергічну дію. Має протишокові, антитоксичні та імунодепресивні властивості. На відміну від цитостатиків, імунодепресивні властивості метилпреднізолону не пов'язані з мітостатичною дією, а є результатом пригнічення різних етапів імуногенезу: міграції стовбурних клітин кісткового мозку, міграції В-клітин та взаємодії Т- і В-лімфоцитів. Подібно до інших кортикостероїдів, метилпреднізолон гальмує вивільнення цитокинів (інтерлейкінів 1 і 2, γ -інтерферону) з лімфоцитів та макрофагів, пригнічує вивільнення еозинофілами медіаторів запалення, знижує метаболізм арахідонової кислоти, чим досягаються такі терапевтичні ефекти: зменшення кількості імуноактивних клітин поблизу осередку запалення; зменшення вазодилатації; стабілізація лізосомальних мембран; інгібування фагоцитозу; зменшення продукування простагландинів та споріднених сполук.

Вплив на вуглеводний і білковий обмін. Глюкокортикостероїди проявляють катаболічну дію відносно білків: затримують синтез та прискорюють розпад білків. Стимулюючи стероїдні рецептори, індують утворення особливого класу білків – ліпокортинів, які мають протинабрякову активність. Тривалість протизапального ефекту становить 18-36 годин.

Амінокислоти, що вивільняються, перетворюються у процесі глюконеогенезу в печінці у глюкозу і глікоген. Засвоювання глюкози в периферичних тканинах знижується, що може призвести до гіперглікемії і глюкозурії, особливо у хворих, схильних до цукрового діабету.

Вплив на жировий обмін.

Глюкокортикоїди мають ліполітичну активність, яка в першу чергу проявляється на тканинах кінцівок, та ліпогенетичну активність, яка найбільш виражена в ділянці грудної клітки, шиї та голови, що призводить до перерозподілу жирових відкладень.

У відносно високих дозах гальмує розвиток лімфоїдної та сполучної тканин, у тому числі ретикулоендотелію; зменшує кількість опасистих клітин, які є місцем утворення гіалуринової кислоти; пригнічує активність гіалуронідази та сприяє зменшенню проникності капілярів.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо метилпреднізолон швидко всмоктується переважно у проксимальному відділі тонкого кишечника. Рівень всмоктування у дистальному відділі становить приблизно 50 % від рівня всмоктування у проксимальному відділі. Утворює слабкі дисоціюючі зв'язки з альбуміном та транскортином. У зв'язаному стані знаходяться від 40 % до 90 % препарату. Об'єм розподілу метилпреднізолону становить 61 л. Препарат метаболізується переважно у печінці. Основні метаболіти – 20-β-гідроксиметилпреднізолон та 20-β-гідрокси-6-α-метилпреднізолон. Метаболіти виділяються головним чином із сечею у вигляді глюкуронідів, сульфатів та некон'югованих сполук. Реакції кон'югації відбуваються в основному у печінці, менше – у нирках. Кліренс метилпреднізолону становить 383 л/добу; період напіввиведення – 165 хвилин. Приблизно 5 % препарату виводиться з організму із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ендокринні захворювання.

Первинна та вторинна недостатність коркового шару надниркових залоз (при цьому препаратами першого ряду є гідрокортизон або кортизон; у разі необхідності синтетичні аналоги можна застосовувати у поєднанні з мінералокортикоїдами; одночасне застосування мінералокортикоїдів особливо важливе для лікування дітей); вроджена гіперплазія надниркових залоз; негнійний тиреїдит; гіперкальціємія при злоякісних пухлинах.

Неендокринні захворювання.

Ревматичні захворювання. Як додаткова терапія для короткочасного застосування (для виведення хворого із гострого стану або при загостренні процесу) при таких захворюваннях: псоріатичний артрит; ревматоїдний артрит, включаючи ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може бути потрібною підтримуюча терапія низькими дозами); анкілозуючий спондиліт; гострий і підгострий бурсит; гострий неспецифічний тендосиновіт; гострий подагричний артрит; посттравматичний остеоартрит; синовіт при остеоартриті; епікондиліт.

Колагенози. У період загострення або в окремих випадках як підтримуюча терапія при таких захворюваннях: системний червоний вовчак; гострий ревмокардит; системний дерматоміозит (поліміозит); ревматична поліміалгія при гігантоклітинному артеріїті.

Захворювання шкіри. Пухирчатка; бульозний герпетиформний дерматит; тяжка мультиформна еритема (синдром Сівенса-Джонсона); фунгоїдний мікоз; тяжкі форми псоріазу; ексфолюативний дерматит; тяжкий себорейний дерматит.

Алергічні захворювання. Для лікування нижчезазначених тяжких та алергічних станів у разі неефективності стандартного лікування: бронхіальна астма; дерматит (контактний, атопічний); сироваткова хвороба; сезонний або цілорічний алергічний риніт; медикаментозна алергія.

Захворювання очей. Тяжкі гострі, хронічні алергічні і запальні процеси з ураженням очей та придаткового апарату, такі як: алергічні крайові виразки рогівки; ураження очей, спричинене *Herpes zoster*; запалення переднього відділу ока; дифузний задній увеїт та хоріоїдит; симпатична офтальмія; алергічний кон'юнктивіт; кератит; хоріоретиніт; ірит та іридоцикліт; неврит зорового нерва.

Захворювання органів дихання. Симптоматичний саркоїдоз; синдром Лефлера, який не піддається терапії іншими методами; бериліоз; фульмінантний або дисемінований легеневий туберкульоз (застосовувати у комбнації з відповідною протитуберкульозною хімотерапією); аспіраційний пневмоніт.

Гематологічні захворювання. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура у дорослих; вторинна тромбоцитопенія у дорослих; набута (аутоімунна) гемолітична анемія; еритробластопенія (еритроцитарна анемія); вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія.

Онкологічні захворювання. Як паліативна терапія при таких захворюваннях: лейкози та лімфоми у дорослих; гострий лейкоз у дітей.

Набряковий синдром. Для індукції діурезу або лікування протеїнурії при нефротичному синдромі без уремії, ідіопатичного типу або спричиненої системним червоним вовчаком.

Захворювання травного тракту. Для виведення хворого з критичного стану при таких захворюваннях: виразковий коліт; хвороба Крона.

Захворювання нервової системи. Розсіяний склероз у фазі загострення; набряк мозку, спричинений пухлиною мозку.

Захворювання інших органів та систем. Туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі розвитку блоку, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда.

Трансплантація органів.

Противоказання.

Застосування Метилпреднізолону-ФС протипоказано при підвищеній чутливості до метилпреднізолону або до інших компонентів препарату в анамнезі; при гострих та хронічних бактеріальних або вірусних інфекціях при недостатній антибіотико- і хіміотерапії; системних грибкових інфекціях; у період від 6 тижнів до і 2 тижнів після профілактичних щеплень.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP), метаболізується переважно з участю ізоферменту CYP3A4, який є домінуючим ферментом найбільш поширеного підвиду CYP у печінці дорослих людей. Він каталізує 6- β -гідроксилування стероїдів, що є ключовим етапом I фази метаболізму як для ендогенних, так і для синтетичних кортикостероїдів. Багато інших сполук також є субстратами CYP3A4, деякі з них (як і інші лікарські засоби) змінюють метаболізм глюкокортикостероїдів, індукуючи (підсилюючи активність) або інгібуючи ізофермент CYP3A4.

Індуктори CYP3A4 – лікарські засоби, що стимулюють активність CYP3A4, як правило, підвищують печінковий кліренс та знижують плазмові концентрації лікарських засобів-субстратів CYP3A4. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів може знадобитися збільшення дози метилпреднізолону. При сумісному застосуванні з рифампіном, фенітоїном, піримідоном, фенобарбіталом ефект метилпреднізолону знижується.

Інгібітори CYP3A4 – лікарські засоби, що інгібують активність CYP3A4, як правило, знижують печінковий кліренс, підвищують елімінацію та рівень метилпреднізолону у плазмі крові, що може посилити терапевтичні та побічні ефекти метилпреднізолону.

У присутності інгібітора CYP3A4, можливо, буде необхідно титрувати дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. До інгібіторів CYP3A4 відносяться: грейпфрутовий сік, макролідні антибіотики (тролеандоміцин), ізоніазид.

Субстрати CYP3A4 – присутність іншого субстрату CYP3A4 може призводити до інгібування чи індукції печінкового кліренсу метилпреднізолону, при цьому необхідне відповідне коригування дози. Можливо, побічні реакції, пов'язані із застосуванням одного з таких лікарських засобів у якості монотерапії, будуть більш імовірними при їх одночасному застосуванні. До таких відносяться імунодепресанти: циклофосфамід, такролімус.

Індуктори та субстрати CYP3A4 – протисудомні засоби: карбамазепін.

Інгібітори та субстрати CYP3A4 – протигрибкові засоби: апрепітант, фосапрепітант; протигрибкові засоби: ітраконазол, кетоконазол; блокатори кальцієвих каналів: дилтіазем; макролідні антибіотики: кларитроміцин, еритроміцин.

Контрацептивні засоби (для перорального застосування): етинілестрадіол/норетиндрон. Рекомендується регулювати дози метилпреднізолону жінкам, які застосовують пероральні контрацептиви, що сприяє не тільки збільшенню періоду напіввиведення, а й розвитку атипового імуносупресивного ефекту метилпреднізолону.

Імунодепресанти: циклоспорин. При одночасному застосуванні метилпреднізолону та циклоспорину були відзначені випадки виникнення судом. Оскільки одночасне введення цих препаратів зумовлює взаємне гальмування метаболізму, внаслідок чого можуть збільшуватися плазмові концентрації одного з цих лікарських засобів або обох, очевидно, судоми та інші побічні ефекти, пов'язані із застосуванням кожного з цих препаратів у якості монотерапії, при їх одночасному застосуванні можуть виникати частіше.

Противірусні препарати – інгібітори ВІЛ-протеази:

- інгібітори протеази, такі як індинавір та ритонавір, можуть призводити до збільшення концентрацій кортикостероїдів у плазмі крові;
- кортикостероїди можуть індукувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази, в результаті чого зменшуються їх концентрації у плазмі крові.

Інгібітори ароматази – аміноглутетимід. Пригнічення кори надниркових залоз, спричинене аміноглутетимідом, може загострювати ендокринні зміни, спричинені тривалим лікуванням глюкокортикостероїдами.

Інші взаємодії.

Саліцилати та інші нестероїдні протизапальні препарати: застосування метилпреднізолону разом із саліцилатами, індометацином та іншими нестероїдними протизапальними препаратами може підвищувати вірогідність виразкового ураження слизової оболонки шлунка та збільшувати ризик шлунково-кишкових кровотеч. Метилпреднізолон може сприяти зменшенню рівня саліцилатів у сироватці крові, збільшуючи їх нирковий кліренс. Необхідна обережність при зменшенні дози метилпреднізолону під час тривалого одночасного застосування. Припинення застосування метилпреднізолону може призводити до підвищення рівнів саліцилату в сироватці крові, що може спричинити підвищення ризику токсичності саліцилату.

Антихолінергічні засоби. Кортикостероїди можуть впливати на ефекти антихолінергічних засобів:

- повідомлялося про випадки гострої міопатії при супутньому застосуванні кортикостероїдів у високих дозах і антихолінергічних засобів, що блокують нервово-м'язову передачу (див. розділ «Особливості застосування»);
- повідомлялося про антагонізм до ефектів блокади нервово-м'язової передачі панкуронію і векуронію у пацієнтів, які застосовують кортикостероїди. Цю взаємодію можна очікувати для всіх конкурентних блокувальних нервово-м'язової передачі;
- кортикостероїди можуть понижувати терапевтичний ефект антихолінергічних засобів у хворих на міастенію гравіс.

Антикоагулянти: при одночасному застосуванні з глюкокортикостероїдами може відзначатися посилення або зменшення дії антикоагулянтів – похідних кумарину. Режим дозування антикоагулянтів має обов'язково супроводжуватися контролем протромбінного часу.

Гіпоглікемічні препарати: при одночасному застосуванні разом із метилпреднізолоном знижується ефективність пероральних протидіабетичних препаратів та інсуліну, оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрації глюкози в крові, тому може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів.

Фторхінолони: одночасне застосування може призвести до пошкодження сухожилів.

Імунізація: глюкокортикостероїди можуть редукувати імунізуючу ефективність вакцин та збільшувати ризик неврологічних ускладнень. Застосування терапевтичних (імуносупресивних) доз глюкокортикостероїдів одночасно з живими вірусними вакцинами може підвищити ризик розвитку вірусних захворювань. Під час терапії препаратом можуть бути застосовані вакцини екстреного типу.

Під час тривалої терапії глюкокортикостероїди можуть зменшувати ефект соматотропіну.

Дія серцевих глікозидів посилюється при сумісному застосуванні з метилпреднізолоном.

Метилпреднізолон із хлороквіном, гідроксихлороквіном, метлоксолоном збільшує ризик розвитку міопатії, кардіоміопатії.

При сумісному застосуванні метилпреднізолону з празиквантелом вміст празиквантелу в крові може знижуватися.

У випадку застосування кортикостероїдів разом із препаратами, що виводять калій (таких як діуретики), пацієнти мають бути під пильним наглядом щодо можливого розвитку гіпокаліємії. Також існує підвищений ризик розвитку гіпокаліємії у випадку застосування кортикостероїдів разом з амфотерицином В, ксантеном або β_2 -антагоністами. Терапевтичний ефект антигіпертензивних лікарських засобів та діуретиків пригнічується кортикостероїдами.

Гіпокаліємічний ефект від застосування ацетазоламіду, петльових та тіазидних діуретиків, карбенексолону підвищується.

Особливості застосування.

Метилпреднізолон-ФС можна застосовувати у двох режимах: у вигляді циркадної терапії та альтернуючої терапії. При циркадній терапії препарат слід приймати після їди, переважно після сніданку, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. В окремих випадках, наприклад, при наявності ранкових та нічних нападів у пацієнтів з обтураційними захворюваннями легень дозову можна розділити на два прийоми: $\frac{2}{3}$ дози вранці і $\frac{1}{3}$ дози ввечері (між 18.00 та 20.00).

При альтернуючій терапії препарат приймати кожен другий день у подвійній дозі після сніданку (між 6.00 та 8.00), не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини.

Оскільки ускладнення при лікуванні глюкокортикостероїдами залежать від дози препарату і тривалості терапії, у будь-якому випадку слід проводити оцінку співвідношення користі від застосування препарату і потенційного ризику відносно як дози і тривалості лікування, так і вибору режиму введення – щоденно чи переривчастим курсом. Для мінімізації побічних реакцій повну дозову метилпреднізолону необхідно приймати вранці відповідно до циркадним ритмом ендogenousного продукування кортизолу. При проведенні лікування кортикостероїдами слід призначати найнижчу дозу, яка забезпечує достатній терапевтичний ефект, і коли стає можливим зниження дози, це зниження слід проводити поступово.

У випадку, коли через певний проміжок часу не буде досягнуто задовільного клінічного ефекту, препарат слід відмінити і призначити хворому інший вид терапії.

Кортикостероїди застосовувати з обережністю та під суворим контролем лікаря хворим на артеріальну гіпертензію, застійну серцеву недостатність, цукровий діабет (або діабет у сімейному анамнезі), панкреатит, із захворюваннями травного тракту (пептична виразка, місцевий ілеїт, виразковий коліт (або інші запальні захворювання травного тракту) або дивертикуліт з підвищеним ризиком кровотечі та перфорації), герпес очей (оскільки можлива перфорація рогівки), гіпотиреозидизм, кортикостероїд-індуковану міопатію в анамнезі, печінкову недостатність, цироз печінки, епілепсію, абсцес або інші піогенні інфекції, глаукому, схильним до тромбоемболії та з психічними розладами. Також необхідно дотримуватись обережності при призначенні препарату пацієнтам, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, з нещодавно накладеними кишковими анастомозами та нирковою недостатністю. Пацієнтам із порушенням згортання крові необхідно знаходитися під наглядом лікаря.

Негативний вплив глюкокортикостероїдів на серцево-судинну систему, такий як розвиток дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, може схилити пацієнтів з вже існуючими факторами ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи до розвитку додаткових серцево-судинних ефектів, якщо застосовувати їх у високих дозах та тривалими курсами. У зв'язку з цим, кортикостероїди слід розсудливо застосовувати таким пацієнтам, а також зважати на модифікацію ризику і, при необхідності, додатково моніторити серцеву діяльність.

Шлунково-кишковий тракт.

Кортикостероїди можуть утруднювати діагностику ускладнень травного тракту, оскільки вони спричиняють зменшення больового синдрому, а також можуть маскувати симптоми пептичної виразки, перфорації або кровотечі без вираженого больового синдрому, латентний період гіперпаратиреозидизму. У комбінації з НПЗП ризик розвитку шлунково-кишкових виразок підвищується. Тому аспірин та нестероїдні протизапальні препарати необхідно з обережністю застосовувати у комбінації з кортикостероїдами.

Високі дози кортикостероїдів можуть викликати розвиток гострого панкреатиту.

Імунна система.

Можуть виникати алергічні реакції (наприклад ангіоневротичний набряк). Оскільки у рідких випадках у пацієнтів, які отримували терапію кортикостероїдами, реєструвалися шкірні реакції та анафілактичні/анафілактоїдні реакції, перед застосуванням слід вжити відповідних застережних заходів, особливо якщо у пацієнта в анамнезі спостерігалася алергія на будь-який лікарський засіб.

Імуносупресивні ефекти/підвищена сприйнятливості до інфекцій.

При застосуванні кортикостероїдів може знижуватися резистентність до інфекцій та спостерігатися нездатність організму локалізувати інфекцію. Існує

ризик розвитку вторинних інфекцій, спричинених бактеріями, грибками, вірусами, найпростішими або гельмінтами з будь-якою локалізацією в організмі, які можуть виникати на тлі застосування кортикостероїдів чи в поєднанні з іншими імуносупресивними засобами, які погіршують стан клітинного і гуморального імунітету та функцію нейтрофілів. Інфекції можуть бути легкими, але можуть бути і тяжкими, а в деяких випадках – летальними. При збільшенні дози кортикостероїдів частота розвитку інфекційних ускладнень збільшується.

Пацієнти, які приймають лікарські засоби, що пригнічують імунну систему, більш сприятливі до інфекцій, ніж здорові люди. Вітряна віспа і кір, наприклад, можуть мати більш серйозні або навіть летальні наслідки у неімунізованих дітей або дорослих, які приймають кортикостероїди.

Препарат при активному туберкульозі слід призначати лише у випадках фульмінантного або дисемінованого туберкульозу, коли кортикостероїди необхідно застосовувати у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією.

Якщо кортикостероїди показані хворим із латентним туберкульозом або в період віражу туберкульозних проб, лікування слід проводити під суворим контролем лікаря, оскільки можлива реактивація процесу. Під час тривалої кортикостероїдної терапії таким хворим необхідно призначати відповідне профілактичне лікування.

Застосування живих або живих ослаблених вакцин пацієнтам, які отримують кортикостероїди в імуносупресивних дозах, протипоказане. Пацієнтам, які отримують кортикостероїди в імуносупресивних дозах, можна проводити вакцинацію, застосовуючи вбиті чи інактивовані вакцини, однак їх відповідь на такі вакцини може бути ослабленою. Зазначені процедури імунізації можна проводити пацієнтам, які отримують кортикостероїди не в імуносупресивних дозах.

Крім того, кортикостероїди слід з великою обережністю застосовувати пацієнтам із підтвердженими або підозрюваними паразитарними інфекціями, наприклад, у випадку стронгілоїдозу (зараження вугрицями). У таких хворих імуносупресія, індукована кортикостероїдами, може призвести до стронгілоїдозної гіперінфекції і дисемінації із поширеною міграцією личинок, що нерідко супроводжується тяжким ентероколітом та потенційно летальною септицемією, спричиненою грамнегативними мікроорганізмами.

Не існує єдиної думки щодо ролі кортикостероїдів у терапії пацієнтів із септичним шоком. У дослідженнях, що проводилися раніше, повідомлялося як про позитивні, так і про негативні наслідки застосування кортикостероїдів у цій клінічній ситуації. Результати досліджень, що проводилися пізніше, свідчили, що кортикостероїди в якості додаткової терапії мали сприятливий вплив для пацієнтів із септичним шоком, в яких відзначалася недостатність надниркових залоз. Однак рутинне застосування цих препаратів пацієнтам із септичним шоком 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 зумовлювати зменшення летальності, особливо у пацієнтів із септичним шоком, залежним від вазопресорної терапії.

Повідомлялося про випадки саркоми Капоші у пацієнтів, які отримували терапію кортикостероїдами. У таких випадках припинення терапії кортикостероїдами може призвести до клінічної ремісії.

Психічні розлади.

При застосуванні кортикостероїдів можливі різні психічні розлади: від ейфорії, безсоння, змін настрою, зміни особистості до тяжкої депресії з вираженням психотичних маніфестацій. Крім того, на тлі прийому кортикостероїдів може посилюватися вже існуюча емоційна нестабільність та схильність до психотичних реакцій.

При застосуванні системних кортикостероїдів можуть розвиватися потенційно тяжкі психічні розлади (див. розділ «Побічні реакції»). Симптоми зазвичай виникають протягом кількох днів чи тижнів з часу початку терапії. Більшість реакцій зникає після зменшення дози чи відміни препарату, хоча може виникнути необхідність у призначенні спеціального лікування. Відзначалися реакції з боку психіки при відміні кортикостероїдів; їх частота невідома. Пацієнтам/особам, які за ними доглядають, слід рекомендувати звертатися до лікаря, якщо у пацієнта розвиваються будь-які розлади з боку психіки, особливо якщо є підозри на те, що пацієнт знаходиться у депресивному настрої чи у нього виникли суїцидальні думки. Пацієнтам/особам, які за ними

доглядають, слід проявляти пильність щодо можливих психічних розладів, які можуть виникнути під час застосування або одразу після поступового зниження дози чи відміни системних стероїдів. Якщо пацієнт, який отримує стероїдну терапію, зазнає впливу незвичайного стресового фактора, слід збільшити дозу швидкодіючих стероїдів до, під час і після стресової ситуації.

Розлади з боку нервової системи.

Пацієнтам із судомами, а також із міастенією гравіс слід застосовувати кортикостероїди з обережністю. При тривалому застосуванні кортикостероїдів можуть розвинутися задня субкапсулярна катаракта і ядерна катаракта (особливо у дітей), екзофтальм чи підвищення внутрішньоочного тиску, що може призвести до глаукоми з можливим ураженням зорового нерва. Застосування кортикостероїдів було пов'язане з розвитком центральної серозної хоріопатії, яка може призводити до відшарування сітківки. У пацієнтів, які застосовують глюкокортикостероїди, зростає імовірність розвитку вторинних інфекцій ока, спричинених грибами та вірусами.

Хоча у контрольованих клінічних дослідженнях була встановлена ефективність кортикостероїдів щодо прискорення зменшення гострих 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розлади з боку опорно-рухового апарату.

Остеопороз – одна з побічних реакцій, яка спостерігається часто, але рідко діагностується, розвивається при тривалому застосуванні високих доз глюкокортикостероїдів.

При тривалій терапії Метилпреднізолоном-ФС необхідно розглянути питання про призначення біфосфонатів хворим на остеопороз або з факторами ризику його розвитку. Факторами ризику остеопорозу є вік від 65 років, часті переломи в анамнезі або у сімейному анамнезі, рання менопауза (до 45 років), пременопаузальна аменорея та невелика маса тіла. Ризик розвитку остеопорозу можна мінімізувати шляхом регулювання дози Метилпреднізолону-ФС, зменшуючи її до найнижчого терапевтичного рівня.

Повідомлялося про випадки гострої міопатії при застосуванні кортикостероїдів у високих дозах, що найчастіше зустрічалися у пацієнтів із розладами нейром'язової передачі (наприклад міастенією гравіс) або у пацієнтів, які отримують супутню терапію антихолінергічними засобами, такими як засоби, що блокують нервово-м'язову передачу (наприклад панкуроній). Ця гостра міопатія – генералізована, може вражати м'язи очей та дихальні м'язи і призводити до квадрипарезу. Може спостерігатися підвищення рівня креатинінази. Для покращання клінічного стану або одужання після припинення застосування кортикостероїдів може знадобитися від кількох тижнів до кількох років.

Ендокринна система.

Кортикостероїди, включаючи метилпреднізолон, можуть збільшувати вміст глюкози у крові, погіршувати стан пацієнтів з наявним цукровим діабетом та зумовлювати схильність до цукрового діабету у пацієнтів, які застосовують кортикостероїди довгостроково.

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

Тривале застосування глюкокортикостероїдів може пригнічувати гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну систему (вторинна адренкортикальна недостатність), що може сприяти загостренню захворювань та розвитку ускладнень у різних умовах, наприклад, при гострих травмах, захворюваннях або хірургічному втручанні. Ступінь і тривалість адренкортикальної недостатності варіюють у різних пацієнтів і залежать від дози, частоти, часу застосування, а також тривалості терапії глюкокортикостероїдами. Цей ефект може бути мінімізованим при застосуванні альтернуючої терапії. Високі дози метилпреднізолону значно знижують ризик розвитку перерахованих ускладнень.

При тривалому застосуванні глюкокортикостероїдів терапію слід припиняти поступово, протягом кількох тижнів, щоб уникнути синдрому відміни та серйозних ускладнень. Довготривалу терапію не можна припиняти раптово також і у випадку вагітності.

При раптовій відміні глюкокортикостероїдів може розвиватися гостра недостатність надниркових залоз, що може призвести до летального наслідку.

Наднирковозалозна недостатність, спричинена введенням препарату, може бути мінімізована шляхом поступового зниження дози. Цей тип відносної недостатності може утримуватися протягом кількох місяців після відміни терапії; отже, якщо у цей період виникнуть стресові ситуації, гормональну терапію необхідно відновити. Оскільки може бути порушена секреція мінералокортикоїдів, одночасно слід вводити електроліти та/або мінералокортикоїди.

Оскільки глюкокортикостероїди можуть спричиняти або посилювати синдром Кушинга, пацієнтам із хворобою Кушинга слід уникати їх застосування. Відзначається більш виражений вплив кортикостероїдів на хворих із гіпотиреоїдизмом. Хворим на гіпотиреоз або з тяжкими захворюваннями печінки через збільшений ефект метилпреднізолону слід знижувати дозу.

Інші.

При застосуванні гідрокортизону або кортизону в середніх та високих дозах можливі підвищення артеріального тиску, затримка солей та води, збільшення екскреції калію. Ці ефекти спостерігають рідше при застосуванні синтетичних похідних цих препаратів, окрім випадків, коли застосовуються високі дози. Після застосування системних кортикостероїдів повідомлялося про розвиток феохромоцитомного кризу, який може призводити до летального наслідку. Кортикостероїди мають призначатися пацієнтам із підозрюваною або встановленою феохромоцитомою лише після відповідної оцінки співвідношення «ризик/користь».

При лікуванні глюкокортикостероїдами протягом тривалого часу рекомендується регулярно контролювати артеріальний тиск, визначати рівень глюкози у сечі та крові, проводити аналіз калу на приховану кров, визначення показників осідання еритроцитів, рентгенологічний контроль хребта. Слід ретельно контролювати електролітний баланс при комбінованому застосуванні метилпреднізолону з діуретиками. Під час тривалого лікування метилпреднізолоном з метою профілактики гіпокаліємії необхідне призначення відповідної дієти з обмеженням споживання солі і прийом калієвих харчових добавок. Усі кортикостероїди підвищують екскрецію кальцію.

Пацієнтам літнього віку глюкокортикостероїди слід призначати з обережністю через підвищений ризик розвитку побічних ефектів (пептична виразка, остеопороз та виразки шкіри).

У дітей, які отримують глюкокортикостероїди протягом тривалого часу щоденно по декілька разів на добу, може спостерігатися затримка росту, тому такий режим дозування слід використовувати тільки за абсолютними показаннями. Застосування альтернуючої терапії, як правило, дає змогу уникнути або довести до мінімуму цей побічний ефект.

Не виявлено канцерогенної та мутагенної дії препарату, а також його несприятливого впливу на репродуктивні функції.

Системні кортикостероїди не слід застосовувати у високих дозах при лікуванні пацієнтів із травматичними ураженнями головного мозку.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції застосовувати Метилпреднізолон-ФС не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Результати досліджень на тваринах продемонстрували, що введення самкам кортикостероїдів у високих дозах може призводити до виникнення вад розвитку у плода. Однак, судячи з усього, кортикостероїди, які призначають вагітним жінкам, не зумовлюють виникнення вроджених вад розвитку.

Незважаючи на результати досліджень у тварин, при застосуванні цього лікарського засобу у період вагітності можливість спричинення шкоди для плода є малоімовірною.

Адекватних досліджень щодо впливу кортикостероїдів на репродуктивну функцію людини не проводили. Оскільки немає точного підтвердження безпеки застосування кортикостероїдів у період вагітності, ці препарати необхідно призначати лише у разі нагальної потреби. При прийнятті рішення про призначення Метилпреднізолону-ФС вагітним та жінкам, які годують груддю, або жінкам, які можуть завагітніти, необхідно проводити ретельну оцінку співвідношення користі від застосування препарату і потенційного ризику для матері, плода та дитини.

Деякі кортикостероїди легко проникають через плацентарний бар'єр. В одному ретроспективному дослідженні у матерів, які приймали кортикостероїди, відзначалося збільшення частоти випадків низької маси тіла немовлят при народженні. Немовлята, матері яких у період вагітності отримували досить високі дози кортикостероїдів, повинні знаходитися під ретельним наглядом для виявлення ознак недостатності надниркових залоз, хоча недостатність надниркових залоз у новонароджених, які зазнавали дії кортикостероїдів внутрішньоутробно, відзначається рідко.

Вплив кортикостероїдів на перебіг і наслідки пологів невідомий.

У немовлят, матері яких у період вагітності отримували довготривале лікування кортикостероїдами, спостерігалася катаракта.

Лактація. Метилпреднізолон проникає у грудне молоко. Кортикостероїди, що проникають у грудне молоко, можуть пригнічувати ріст і впливати на ендогенне продукування глюкокортикоїдів у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні. Оскільки належних досліджень з вивчення впливу глюкокортикоїдів на репродуктивну функцію людей не проводили, при необхідності застосування препарату матерям, які годують груддю, його слід застосовувати лише у випадках, коли користь від застосування перевищує потенційний ризик для немовляти.

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

Дані про вплив препарату на швидкість реакції не були системно оцінені, але після лікування кортикостероїдами існує ризик виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, вертиго, порушення з боку зору, втома, лабільність настрою. У цьому випадку пацієнтам не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Початкова доза препарату для дорослих може варіювати залежно від показання. При менш тяжких захворюваннях зазвичай бувають достатніми і низькі дози, хоча окремим хворим можуть знадобитися і вищі стартові дози. Високі дози можна застосовувати при таких захворюваннях і станах, як розсіяний склероз (200 мг на добу), набряк мозку (200-1000 мг на добу), трансплантації органів (до 7 мг/кг на добу).

Якщо через належний період часу не буде досягнуто задовільного клінічного ефекту, терапію таблетками Метилпреднізолон-ФС слід відмінити і призначити пацієнту альтернативну терапію. Якщо після тривалої терапії препарат потрібно відмінити, то рекомендується проводити це поступово, а не раптово.

Якщо внаслідок терапії досягнутий задовільний ефект, слід підібрати хворому індивідуальну підтримуючу дозу шляхом поступового зменшення початкової дози через певні проміжки часу, поки не буде знайдена найнижча доза, що дозволить підтримувати досягнутий клінічний ефект. Слід пам'ятати, що необхідний постійний контроль дозування препарату. До ситуацій, при яких може виникнути потреба коригування дози препарату, належать: зміни клінічного стану, зумовлені настанням ремісії або загостренням захворювання; індивідуальна відповідь хворого на препарат; вплив на хворого стресових ситуацій, що прямо не пов'язані з основним захворюванням, на яке спрямована терапія. В останньому випадку може виникнути необхідність збільшити дозу метилпреднізолону на певний період часу, що залежить від стану хворого.

Слід підкреслити, що потрібна доза може варіювати і її слід підбирати індивідуально залежно від характеру захворювання і реакції пацієнта на терапію.

АЛЬТЕРНУЮЧА ТЕРАПІЯ (АТ).

Альтернуюча терапія – це такий режим дозування кортикостероїдів, при якому подвоєну добову дозу кортикостероїду слід призначати через день, уранці. Метою такого виду терапії є досягнення у хворого, який потребує тривалої терапії, максимальних переваг застосування кортикостероїдів при зведенні до мінімуму деяких небажаних ефектів, таких як пригнічення гіпофізарно-наднирковозалозної системи, кушингоїдний стан, синдром відміни кортикостероїдів і пригнічення росту у дітей.

Діти.

Препарат можна застосовувати у педіатричній практиці. Дозу та тривалість терапії лікар визначає індивідуально залежно від віку та тяжкості перебігу захворювання.

Слід ретельно спостерігати за особливостями розвитку і росту дітей при застосуванні тривалої терапії кортикостероїдами. У дітей при тривалому застосуванні препарату щоденно по декілька разів на добу можливе уповільнення росту. Тому такий режим дозування слід використовувати тільки за найбільш нагальними показаннями. Застосування альтернуючої терапії, як правило, дає змогу уникнути цього побічного ефекту або звести його до мінімуму (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти, які отримують довготривалу терапію кортикостероїдами, мають особливий ризик підвищення внутрішньочерепного тиску.

Високі дози кортикостероїдів можуть спричинити панкреатит у дітей.

Передозування.

Не зареєстровано клінічного синдрому гострого передозування кортикостероїдами. Повідомлення про гостру токсичність та/або летальний наслідок після передозування кортикостероїдами надходили рідко.

У випадку передозування не існує специфічного антидоту; проводиться підтримуюче та симптоматичне лікування. Метилпреднізолон піддається діалізу.

Побічні реакції.

Розвиток тяжких побічних реакцій залежить від величини дози і тривалості лікування. Побічні реакції зазвичай розвиваються при тривалому лікуванні препаратом, протягом короткого періоду ризик їх виникнення малоімовірний.

З боку шкіри: уповільнення регенерації, потоншення і сухість шкіри, атрофія шкіри; еритема, поява гематом та атрофічних смужок шкіри (стриї); ангіоневротичний набряк, свербіж, кропив'янка, висипання; телеангієктазія, вугрове висипання, гіпергідроз, петехії та екхімози. У хворих, які застосовують кортикостероїди, може розвиватися саркома Капоші.

З боку опорно-рухового апарату: стероїдна міопатія, остеопороз, розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, артралгія, міалгія, нейропатична артропатія, м'язова атрофія, патологічні переломи, компресійні переломи хребта, остеонекроз.

З боку травного тракту: нудота, здуття живота, біль у животі, диспепсія, діарея, пептичні виразки з перфорацією та кровотечею, шлункова кровотеча, езофагіт, виразковий езофагіт, панкреатит, виразковий коліт з можливою перфорацією кишки.

Під час застосування препарату може спостерігатися підвищення активності АлАТ, АсАТі лужної фосфатази, що зазвичай не є значущим, та оборотне після відміни препарату.

З боку ендокринної системи та порушення метаболізму: пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи; затримка росту у дітей та підлітків; порушення менструального циклу; кушингоїдний синдром; гірсутизм; збільшення маси тіла; зниження толерантності до вуглеводів; маніфестація латентного цукрового діабету; підвищення потреби в інсуліні та пероральних цукрознижувальних препаратів у хворих на цукровий діабет; негативний баланс азоту та кальцію, підвищення рівня кальцію у сечі; підвищення апетиту; порушення мінерального та електролітного балансу; гіпокаліємія та гіпокаліємічний алкалоз, метаболічний ацидоз, епідуральний ліпоматоз. Метилпреднізолон може спричинити затримку рідини та натрію в організмі.

З боку нервової системи: підвищення внутрішньочерепного тиску (з набряком диска зорового нерва (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія)), псевдопухлина мозку, судомні напади, амнезія, запаморочення, головний біль.

Психіатричні розлади: дратівливість, еуфобія, ейфорія, депресія, схильність до суїциду, безсоння, лабільність настрою, психологічна залежність, психотичний розлад (включаючи манію, марення, галюцинації, загострення шизофренії), психотична поведінка, деменція, психози, психічний розлад, зміни особистості, патологічна поведінка, тривожність, порушення сну, когнітивна дисфункція (включаючи амнезію та сплутаність свідомості).

З боку органів зору: задня субкапсулярна катаракта, підвищення внутрішньоочного тиску, глаукома, потоншення роівки та склери, екзофтальм, центральна серозна хоріоретинопатія.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

З боку імунної системи: гіперчутливість до лікарського засобу (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції), зміна реакцій на шкірні проби.

Інфекції та інвазії: підвищення сприйнятливості до бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій та їх тяжкості з маскуванням симптомів, активізація латентних інфекцій, рецидив латентного туберкульозу, опортуністичні інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: підвищення загальної кількості лейкоцитів при зниженні кількості еозинофілів, моноцитів та лімфоцитів.

Може підвищуватися згортання крові, що призводить до тромбозів.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпо- або гіпертензія, емболія, серцева недостатність у кардіологічних хворих, розрив міокарда в зоні перенесеного інфаркту міокарда.

Загальні: нездужання, порушення процесу одужання, підвищена втомлюваність, стійка гикавка при застосуванні препарату у високих дозах, гіпоглікемія.

При раптовій відміні препарату можливий синдром відміни стероїдів. Тяжкість симптомів залежить від міри атрофії надниркових залоз та можуть проявлятися: головним болем, нудотою, блюванням, болем у черевній порожнині, запамороченням, анорексією, підвищенням температури тіла, артеріальною гіпотензією, слабкістю, зміною настрою, летаргією, пропасницею, міалгією, артралгією, ринітом, кон'юнктивітом, десквамацією, болісним свербіжем шкіри, болючими вузлами на шкірі, втратою маси тіла. Вважається, що ці ефекти пов'язані з раптовою зміною концентрації глюкокортикостероїдів, а не низькими рівнями кортикостероїдів. У більш тяжких випадках – тяжкі психічні порушення та підвищення внутрішньочерепного тиску, стероїдний псевдоревматизм у пацієнтів з ревматизмом.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН-ФС (METHYLPREDNISOLONE-PS)

Состав:

действующее вещество: метилпреднизолон;

1 таблетка содержит: метилпреднизолона 4 мг или 8 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал картофельный, натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, плоскоцилиндрические, с насечкой в виде креста.

Фармакотерапевтическая группа. Простые препараты кортикостероидов для системного применения. Глюкокортикостероиды. Метилпреднизолон.
Код АТХ N02A B04.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Метилпреднизолон – синтетический глюкокортикостероид. Глюкокортикоиды проникают через клеточные мембраны и образуют комплексы со специфическими цитоплазматическими рецепторами, которые проникают в клеточное ядро, связываются с ДНК (хроматином), стимулируют транскрипцию мРНК и дальнейший синтез различных ферментов, чем и объясняется эффект при системном применении глюкокортикоидов.

Метилпреднизолон – аналог преднизолона. По активности близок к преднизолону, но практически не обладает минералокортикоидной активностью, что обеспечивает лучшую переносимость.

Влияние на воспалительный процесс и иммунный ответ.

Метилпреднизолон оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее и антиаллергическое действие. Обладает также противошоковыми, антиоксидантными и иммунодепрессивными свойствами. В отличие от цитостатиков, иммунодепрессивные свойства метилпреднизолона не связаны с митостатическим действием, а являются результатом подавления разных этапов иммуногенеза: миграции стволовых клеток костного мозга, миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Подобно другим кортикостероидам, метилпреднизолон тормозит высвобождение цитокинов (интерлейкинов 1 и 2, γ -интерферона) из лимфоцитов и макрофагов, угнетает высвобождение эозинофилами медиаторов воспаления, снижает метаболизм арахидоновой кислоты, чем достигаются такие терапевтические эффекты: уменьшение количества иммуноактивных клеток вблизи очага воспаления, уменьшение вазодилатации, стабилизация лизосомальных мембран, ингибирование фагоцитоза; уменьшение продуцирования простагландинов и родственных соединений.

Влияние на углеводный и белковый обмен.

Глюкокортикоиды проявляют катаболическое действие на белки: задерживают синтез и ускоряют распад белков. Стимулируя стероидные рецепторы, индуцируют образование особого класса белков – липокортинов, обладающих противоотечной активностью. Продолжительность противовоспалительного эффекта составляет 18-36 часов.

Высвобождающиеся аминокислоты в процессе глюконеогенеза превращаются в печени в глюкозу и гликоген. Усваивание глюкозы в периферических тканях снижается, что может привести к гипергликемии и глюкозурии, особенно у больных, склонных к сахарному диабету.

Влияние на жировой обмен.

Глюкокортикоиды обладают липолитической активностью, проявляющейся в первую очередь на тканях конечностей, и липогенетической активностью, которая наиболее выражена в области грудной клетки, шеи и головы, что приводит к перераспределению жировых отложений.

В относительно высоких дозах тормозит развитие лимфоидной и соединительной ткани, в том числе ретикулоэндотелия; уменьшает количество тучных клеток, являющихся местом образования гиалуроновой кислоты; подавляет активность гиалуронидазы и способствует уменьшению проницаемости капилляров.

Фармакокинетика.

После приема внутрь метилпреднизолон быстро всасывается преимущественно в проксимальном отделе тонкого кишечника. Уровень всасывания в дистальном отделе составляет примерно 50 % от уровня всасывания в проксимальном отделе. Образует слабые диссоциируемые связи с альбумином и транскортином. В связанном состоянии находится от 40 % до 90 % препарата. Объем распределения метилпреднизолона составляет 61 л. Препарат метаболизируется преимущественно в печени. Основные метаболиты – 20-β-гидроксиметилпреднизолон и 20-β-гидрокси-6-α-метилпреднизолон. Метаболиты выделяются главным образом с мочой в виде глюкуронидов, сульфатов и неконъюгированных соединений. Реакции конъюгации происходят в основном в печени, в меньшей степени – в почках. Клиренс метилпреднизолона составляет 383 л/сутки; период полувыведения – 165 минут. Приблизительно 5 % препарата выводится из организма с мочой.

Клинические характеристики.

Показания.

Эндокринные заболевания. Первичная и вторичная недостаточность коркового слоя надпочечников (при этом препаратами первого ряда являются гидрокортизон или кортизон; в случае необходимости синтетические аналоги можно применять совместно с минералокортикоидами; одновременное применение минералокортикоидов особенно важно для лечения детей); врожденная гиперплазия надпочечников; негнойный тиреоидит; гиперкальциемия при злокачественных опухолях.

Неэндокринные заболевания.

Ревматические заболевания. Как дополнительная терапия для кратковременного применения (для выведения больного из острого состояния или при обострении процесса) при таких заболеваниях: псориатический артрит; ревматоидный артрит, в том числе ювенильный ревматоидный артрит (в отдельных случаях, возможно, необходима поддерживающая терапия низкими дозами); анкилозирующий спондилит; острый и подострый бурсит; острый неспецифический тендосиновит; острый подагрический артрит; посттравматический остеоартрит; синовит при остеоартрите; эпикондилит.

Коллагенозы. В период обострения или в отдельных случаях как поддерживающая терапия при таких заболеваниях: системная красная волчанка; острый ревмокардит; системный дерматомиозит (полимиозит); ревматическая полимиалгия при гигантоклеточном артериите.

Заболевания кожи. Пузырчатка; буллезный герпетиформный дерматит; тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона); фунгоидный микоз; тяжелые формы псориаза; эксфолиативный дерматит; тяжелый себорейный дерматит.

Аллергические заболевания. Для лечения нижеперечисленных тяжелых и аллергических состояний в случае неэффективности стандартного лечения: бронхиальная астма; дерматит (контактный, атопический); сывороточная болезнь; сезонный или круглогодичный аллергический ринит; медикаментозная аллергия.

Заболевания глаз. Тяжелые острые, хронические аллергические и воспалительные процессы с поражением глаз и придаточного аппарата, такие как: аллергические краевые язвы роговицы; поражение глаз, вызванное *Herpes zoster*; воспаление переднего отдела глаза; диффузный задний увеит и хориоидит; симпатическая офтальмия; аллергический конъюнктивит; кератит; хориоретинит; ирит и иридоциклит; неврит зрительного нерва.

Заболевания органов дыхания. Симптоматический саркоидоз; синдром Леффлера, неподдающийся терапии другими методами; бериллиоз; фульминантный или диссеминированный лёгочный туберкулез (применять в комбинации с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией); аспирационный пневмонит.

Гематологические заболевания. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых; вторичная тромбоцитопения у взрослых; приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия; эритробластопения (эритроцитарная анемия); врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.

Онкологические заболевания. Как паллиативная терапия при таких заболеваниях: лейкозы и лимфомы у взрослых; острый лейкоз у детей.

Отечный синдром. Для индукции диуреза или лечения протеинурии при нефротическом синдроме без уремии, идиопатического типа или вызванного системной красной волчанкой.

Заболевания пищеварительного тракта. Для выведения больного из критического состояния при таких заболеваниях: язвенный колит; болезнь Крона.

Заболевания нервной системы. Рассеянный склероз в фазе обострения; отек мозга, вызванный опухолью мозга.

Заболевания других органов и систем. Туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе развития блока, в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией; трихинеллез с поражением нервной системы или миокарда.

Трансплантация органов.

Противопоказания.

Применение Метилпреднизолона-ФС противопоказано при повышенной чувствительности к метилпреднизолону или к другим компонентам препарата в анамнезе; при острых и хронических бактериальных или вирусных инфекциях при недостаточной антибиотико- и химиотерапии; системных грибковых инфекциях; в период от 6 недель до и 2 недель после профилактических прививок.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Метилпреднизолон является субстратом фермента цитохрома P450 (CYP), метаболизируется преимущественно при участии изофермента CYP3A4, который является доминирующим ферментом наиболее распространенного подвида CYP в печени взрослых людей. Он катализирует 6-β-гидроксирование стероидов, которое является ключевым этапом I фазы метаболизма как для эндогенных, так и для синтетических кортикостероидов. Много других соединений также являются субстратами CYP3A4, некоторые из них (как и другие лекарственные средства) изменяют метаболизм глюкокортикоидов, индуцируя (усиливая активность) или ингибируя изофермент CYP3A4.

Индукторы CYP3A4 – лекарственные средства, стимулирующие активность CYP3A4, как правило, повышают печеночный клиренс и снижают плазменные концентрации лекарственных средств-субстратов CYP3A4. При одновременном применении этих лекарственных средств может потребоваться увеличение дозы метилпреднизолона. При совместном применении с рифампином, фенитоином, пиримидоном, фенобарбиталом эффект метилпреднизолона снижается.

Ингибиторы CYP3A4 – лекарственные средства, ингибирующие активность CYP3A4, как правило, снижают печеночный клиренс, увеличивают элиминацию и уровень метилпреднизолона в плазме крови, что может усилить терапевтические и побочные эффекты метилпреднизолона.

В присутствии ингибитора CYP3A4, возможно, будет необходимо титровать дозу метилпреднизолона с целью недопущения стероидной токсичности. К ингибиторам CYP3A4 относятся: грейпфрутовый сок; макролидные антибиотики (тролеандомицин), изониазид.

Субстраты CYP3A4 – наличие другого субстрата CYP3A4 может привести к ингибированию или индукции печеночного клиренса метилпреднизолона, при этом необходима соответствующая корректировка дозы. Возможно, побочные реакции, связанные с применением одного из таких лекарственных средств, в качестве монотерапии, будут более вероятными при их одновременном применении. К таким относятся иммунодепрессанты: циклофосфамид, такролимус.

Индукторы и субстраты CYP3A4 – противосудорожные средства: карбамазепин.

Ингибиторы и субстраты CYP3A4 – противорвотные средства: апрепитант, фосапрепитант; противогрибковые средства: итраконазол, кетоконазол; блокаторы кальциевых каналов: дилтиазем; макролидные антибиотики: кларитромицин, эритромицин.

Контрацептивные средства (для перорального применения): этинилэстрадиол/норэтиндрон. Рекомендуется регулировать дозы метилпреднизолона женщинам, применяющим пероральные контрацептивы, что способствует не только увеличению периода полувыведения, а и развитию атипичного иммуносупрессивного эффекта метилпреднизолона.

Иммунодепрессанты: циклоспорин. При одновременном применении метилпреднизолона и циклоспорина были отмечены случаи возникновения судорог. Поскольку одновременное введение этих препаратов обуславливает взаимное торможение метаболизма, вследствие чего могут увеличиваться плазменные концентрации одного из этих лекарственных средств или обоих, очевидно, судороги и другие побочные эффекты, связанные с применением каждого из этих препаратов в качестве монотерапии, при их одновременном применении могут возникать чаще.

Противовирусные препараты – ингибиторы ВИЧ-протеазы:

- ингибиторы протеазы, такие как индинавир и ритонавир, могут привести к увеличению концентраций кортикостероидов в плазме крови;
- кортикостероиды могут индуцировать метаболизм ингибиторов ВИЧ-протеазы, в результате чего уменьшается их концентрация в плазме крови.

Ингибиторы ароматазы – аминоглутетимид. Угнетение коры надпочечных желез, вызванное аминоглутетимидом, может обострять эндокринные изменения, вызванные длительным лечением глюкокортикоидом.

Другие взаимодействия.

Салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные препараты: применение метилпреднизолона совместно с салицилатами, индометацином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами может повышать вероятность язвенного поражения слизистой оболочки желудка и увеличивать риск желудочно-кишечных кровотечений. Метилпреднизолон может способствовать уменьшению уровня салицилатов в сыворотке крови, увеличивая их почечный клиренс. Необходима осторожность при уменьшении дозы метилпреднизолона при длительном одновременном применении.

Прекращение применения метилпреднизолона может привести к повышению уровней салицилата в сыворотке крови, что может вызвать повышение риска токсичности салицилата.

Антихолинергические средства. Кортикостероиды могут влиять на эффекты антихолинергических средств:

- сообщалось о случаях острой миопатии при сопутствующем применении кортикостероидов в высоких дозах и антихолинергических средств, блокирующих нервно-мышечную передачу (см. раздел «Особенности применения»);
- сообщалось об антагонизме к эффектам блокады нервно-мышечной передачи панкурония и векурония у пациентов, применяющих кортикостероиды. Это взаимодействие можно ожидать для всех конкурентных блокаторов нервно-мышечной передачи;
- кортикостероиды могут снижать терапевтический эффект антихолинэстеразных средств у больных миастенией гравис.

Антикоагулянты: при совместном применении с глюкокортикоидами может отмечаться усиление или уменьшение действия антикоагулянтов-производных кумарина. Режим дозирования антикоагулянтов должен обязательно сопровождаться контролем протромбинового времени.

Гипогликемические препараты: при совместном применении с метилпреднизолоном снижается эффективность пероральных противодиабетических препаратов и инсулина, поскольку кортикостероиды могут увеличивать концентрации глюкозы в крови, поэтому может возникнуть необходимость в коррекции дозы антидиабетических средств.

Фторхинолоны: одновременное применение может привести к повреждению сухожилий.

Иммунизация: глюкокортикоиды могут редуцировать иммунизирующую эффективность вакцин и повышать риск неврологических осложнений.

Применение терапевтических (иммуносупрессивных) доз глюкокортикоидов совместно с живыми вирусными вакцинами может повысить риск развития вирусных заболеваний. Во время терапии препаратом могут быть применены вакцины экстренного типа.

При длительной терапии глюкокортикоиды могут уменьшать эффект соматотропина.

Действие сердечных гликозидов усиливается при совместном применении с метилпреднизолоном.

Метилпреднизолон с хлороквином, гидроксихлороквином, метлоквином повышает риск развития миопатии, кардиомиопатии.

При совместном применении метилпреднизолона с празиквантелом содержание празиквантела в крови может снижаться.

В случае применения кортикостероидов совместно с препаратами, которые выводят калий (таких как диуретики), пациенты должны быть под тщательным наблюдением.

Особенности применения.

Метилпреднизолон-ФС можно использовать в двух режимах: в виде циркадной терапии и альтернирующей терапии. При циркадной терапии препарат следует принимать после еды, преимущественно после завтрака, не разжевывая, запивая необходимым количеством жидкости. В отдельных случаях, например, при наличии утренних и ночных приступов у пациентов с обтурационными заболеваниями легких суточную дозу можно разделить на два приема: $\frac{2}{3}$ дозы утром и $\frac{1}{3}$ дозы вечером (между 18.00 и 20.00).

При альтернирующей терапии препарат принимать каждый второй день в удвоенной дозе после завтрака (между 6.00 и 8.00), не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости.

Поскольку осложнения при лечении глюкокортикоидами зависят от дозы препарата и продолжительности терапии, в любом случае следует проводить оценку соотношения пользы от применения препарата и потенциального риска относительно как дозы и продолжительности лечения, так и выбора режима введения – ежедневно или прерывистым курсом. Для минимизации побочных реакций полную суточную дозу метилпреднизолона необходимо принимать утром в соответствии с циркадным ритмом эндогенной выработки кортизола. При проведении лечения кортикостероидами следует назначать самую низкую дозу, обеспечивающую достаточный терапевтический эффект, и когда наступает возможность снижения дозы, это снижение необходимо проводить постепенно.

В случае, если через определенный период времени не будет достигнут положительный клинический эффект, препарат следует отменить и назначить пациенту другой вид терапии.

Кортикостероиды применять с осторожностью и под строгим врачебным контролем больным артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, сахарным диабетом (или диабетом в семейном анамнезе), панкреатитом, с заболеваниями пищеварительного тракта (пептическая язва, местный илеит, язвенный колит (или другие воспалительные заболевания пищеварительного тракта) или дивертикулит с повышенным риском кровотечения и перфорации), герпесом глаз (поскольку возможна перфорация роговицы), гипотиреозом, кортикостероид-индуцированной миопатией в анамнезе, печеночной недостаточностью, циррозом печени, эпилепсией, абсцессом или другими пиогенными инфекциями, глаукомой, больным со склонностью к тромбозу и с психическими расстройствами. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, которые недавно перенесли инфаркт миокарда, с недавно наложенными кишечными анастомозами и почечной недостаточностью. Пациентам с нарушением свертывания крови необходимо находиться под наблюдением врача.

Негативное влияние глюкокортикоидов на сердечно-сосудистую систему, такое как развитие дислипидемии и артериальной гипертензии, может склонять пациентов с уже существующими факторами риска со стороны сердечно-сосудистой системы к развитию дополнительных сердечно-сосудистых эффектов, если применять их в высоких дозах и длительными курсами. В связи с этим, кортикостероиды следует благоразумно применять таким пациентам, а также учитывать модификацию риска и, при необходимости, дополнительно мониторить сердечную деятельность.

Желудочно-кишечный тракт.

Кортикостероиды могут затруднять диагностику осложнений пищеварительного тракта, так как они вызывают уменьшение болевого синдрома, а также могут маскировать симптомы пептической язвы, перфорации или кровотечения без выраженного болевого синдрома, латентный период гиперпаратиреоза. В комбинации с НПВП повышается риск развития желудочно-кишечных язв. Поэтому аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты в комбинации с кортикостероидами необходимо применять с осторожностью.

Высокие дозы кортикостероидов могут вызвать развитие острого панкреатита.

Иммунная система.

Могут возникать аллергические реакции (например, ангионевротический отек). Поскольку в редких случаях у пациентов, которые получали терапию кортикостероидами, регистрировались кожные и анафилактические/анафилатоидные реакции, перед применением следует принять соответствующие меры, особенно если у пациента в анамнезе наблюдалась аллергия на какой-либо лекарственный препарат.

Иммуносупрессивные эффекты/повышенная восприимчивость к инфекциям.

При применении кортикостероидов может снижаться резистентность к инфекциям и наблюдаться неспособность организма локализовать инфекцию. Существует риск развития вторичных инфекций, вызванных бактериями, грибами и вирусами, простейшими или гельминтами любой локализации в организме, возникающих на фоне применения кортикостероидов или совместно с другими иммуносупрессивными средствами, которые ухудшают состояние клеточного и гуморального иммунитета и функцию нейтрофилов. Инфекции могут быть легкими, но могут быть и тяжелыми, а в некоторых случаях – летальными. При увеличении дозы кортикостероидов частота развития инфекционных осложнений увеличивается.

Пациенты, принимающие лекарственные средства, угнетающие иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые люди. Ветряная оспа и корь, например, могут иметь более серьезные или даже летальные последствия у неиммунизированных детей или взрослых, принимающих кортикостероиды.

Препарат при активном туберкулезе следует назначать только в случаях фульминантного или диссеминированного туберкулеза, когда кортикостероиды необходимо применять в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией.

Если кортикостероиды показаны больным с латентным туберкулезом или в период виража туберкулиновых проб, то лечение следует проводить под строгим контролем врача, поскольку возможна реактивация процесса. Во время продолжительной кортикостероидной терапии таким больным необходимо назначать соответствующее профилактическое лечение.

Применение живых или живых ослабленных вакцин пациентам, которые получают кортикостероиды в иммуносупрессивных дозах, противопоказано.

Пациентам, которые получают кортикостероиды в иммуносупрессивных дозах можно проводить вакцинацию, используя убитые или инактивированные вакцины, однако их ответ на такие вакцины может быть ослаблен. Указанные процедуры иммунизации можно проводить пациентам, которые получают кортикостероиды не в иммуносупрессивных дозах.

Кроме того, кортикостероиды следует с большой осторожностью применять пациентам с подтвержденными или подозреваемыми паразитарными инфекциями, например, в случае стронгилоидоза (заражение угрицами). У таких больных индуцированная кортикостероидами иммуносупрессия может привести к стронгилоидозной гиперинфекции и диссеминации с распространенной миграцией личинок, что нередко сопровождается тяжелым энтероколитом и потенциально летальной септициемией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами.

Не существует единого мнения относительно роли кортикостероидов в терапии пациентов с септическим шоком. В исследованиях, проведенных ранее, сообщалось как о позитивных, так и о негативных последствиях применения кортикостероидов в этой клинической ситуации. Результаты исследований, которые проводились позже, свидетельствуют о том, что кортикостероиды в качестве дополнительной терапии имели благотворительное влияние на пациентов с септическим шоком, у которых отмечалась недостаточность надпочечных желез. Однако рутинное применение этих препаратов пациентам с септическим шоком 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 продемонстрировано, что более длительные (5-11 дней) курсы лечения низкими дозами кортикостероидов могут обуславливать снижение летальности, особенно у пациентов с септическим шоком, зависящим от вазопрессорной терапии.

Сообщалось о случаях саркомы Капоши у пациентов, получавших терапию кортикостероидами. В таких случаях прекращение терапии кортикостероидами может привести к клинической ремиссии.

Психические расстройства.

При применении кортикостероидов возможны различные психические расстройства: от эйфории, бессонницы, изменений настроения, изменения личности до тяжелой депрессии с выражениями психотических манифестаций. Кроме того, на фоне приема кортикостероидов может усиливаться уже существующая эмоциональная нестабильность и склонность к психотическим реакциям.

При применении системных кортикостероидов могут развиваться потенциально тяжелые психические расстройства (см. раздел «Побочные реакции»). Симптомы обычно появляются на протяжении нескольких дней или недель с момента начала терапии. Большинство реакций исчезают после уменьшения дозы или отмены препарата, хотя может возникнуть необходимость в назначении специального лечения. Отмечались реакции со стороны психики при отмене кортикостероидов; частота их неизвестна. Пациентам/лицам, которые за ними ухаживают, следует рекомендовать обращаться к врачу, если у пациента развиваются какие-либо расстройства со стороны психики, особенно если есть подозрение, что пациент находится в депрессивном состоянии, или у него возникли суицидальные мысли. Пациентам/лицам, которые за ними ухаживают, следует проявлять бдительность по поводу возможных психических расстройств, которые могут возникнуть во время применения либо сразу после постепенного снижения дозы или отмены системных стероидов. Если пациент, получающий стероидную терапию, испытывает влияние необычного стрессового фактора, то следует увеличить дозу быстродействующих стероидов до, во время и после стрессовой ситуации.

Расстройства со стороны нервной системы.

Пациентам с судорогами, а также с миастенией Гравис следует применять кортикостероиды с осторожностью. При длительном применении кортикостероидов может развиваться задняя субкапсулярная катаракта и ядерная катаракта (особенно у детей), экзофтальм или повышение внутриглазного давления, что может привести к глаукоме с возможным поражением зрительного нерва. Применение кортикостероидов было связано с развитием центральной серозной хориопатии, которая может привести к отслоению сетчатки.

У пациентов, применяющих глюкокортикоиды, повышается вероятность развития вторичных инфекций глаза, вызванных грибами и вирусами. Хотя в контролируемых клинических исследованиях была установлена эффективность кортикостероидов по ускорению уменьшения острых симптомов обострений рассеянного склероза, но они не продемонстрировали влияние кортикостероидов на конечный результат или естественное течение заболевания. Согласно результатам этих исследований для демонстрации значительного эффекта необходимо использовать относительно высокие дозы кортикостероидов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Расстройства со стороны опорно-двигательного аппарата.

Остеопороз – одна из побочных реакций, которая наблюдается часто, но редко диагностируется, развивается при длительном применении высоких доз глюкокортикоидов.

При длительной терапии Метилпреднизолоном-ФС необходимо рассмотреть вопрос о назначении бифосфонатов больным остеопорозом или с факторами риска его развития. Факторами риска остеопороза являются возраст старше 65 лет, частые переломы в анамнезе или в семейном анамнезе, ранняя менопауза (до 45 лет), пременопаузальная аменорея и небольшая масса тела. Риск развития остеопороза можно минимизировать путем регулирования дозы Метилпреднизолона-ФС, снижая её до самого низкого терапевтического уровня.

Сообщалось о случаях острой миопатии при применении кортикостероидов в высоких дозах, которые чаще встречались у пациентов с расстройствами нейромышечной передачи (например, с миастенией Гравис) или у пациентов, получавших сопутствующую терапию антихолинэргическими средствами, блокирующими нервно-мышечную передачу (например, панкуроний). Эта острая миопатия – генерализованная, может поражать мышцы глаз или дыхательные мышцы и приводить к квадрипарезу. Может наблюдаться повышение уровня креатинкиназы. Для улучшения клинического состояния или выздоровления после прекращения приема кортикостероидов может потребоваться от нескольких недель до нескольких лет.

Эндокринная система.

Кортикостероиды, включая метилпреднизолон, могут повышать содержание глюкозы в крови, ухудшать состояние пациентов с наличием сахарным диабетом и обуславливать склонность к сахарному диабету у пациентов, применяющих кортикостероиды длительное время. Пациентам, которым проводят терапию кортикостероидами и которые поддаются влиянию стресса, показано повышение дозы быстродействующих кортикостероидов до, во время и после стрессовой ситуации.

Длительное применение глюкокортикоидов может подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечную систему (вторичная адренокортикальная недостаточность), что может способствовать обострению заболеваний и развитию осложнений при различных условиях, например, при острых травмах, заболеваниях или хирургическом вмешательстве. Степень и длительность адренокортикальной недостаточности варьируют у разных пациентов и зависят от дозы, частоты, времени применения, а также длительности терапии глюкокортикоидами. Этот эффект может быть минимизирован при применении альтернирующей терапии. Высокие дозы метилпреднизолона значительно снижают риск развития перечисленных осложнений.

При длительном применении глюкокортикоидов терапию следует прекращать постепенно, на протяжении нескольких недель, во избежание синдрома отмены и серьезных осложнений. Долгосрочную терапию нельзя прекращать внезапно также и в случае беременности.

При внезапной отмене глюкокортикоидов может развиваться острая недостаточность надпочечных желез, что может привести к летальному исходу.

Надпочечная недостаточность, вызванная введением препарата, может быть минимизирована путем постепенного снижения дозы. Этот тип относительной недостаточности может удерживаться на протяжении нескольких месяцев после отмены терапии; следовательно, если в этот период возникнут стрессовые ситуации, гормональную терапию необходимо возобновить. Поскольку может быть нарушена секреция минералокортикоидов, следует одновременно вводить электролиты и/или минералокортикоиды.

Поскольку глюкокортикостероиды могут вызвать или усилить синдром Кушинга, пациентам с болезнью Кушинга следует избегать их применения.

Отмечается более выраженное влияние кортикостероидов на больных с гипотиреозом.

Больным гипотиреозом или с тяжелыми заболеваниями печени из-за повышенного эффекта метилпреднизолона следует снижать дозу.

Другие.

При применении гидрокортизона или кортизона в средних и высоких дозах возможны повышение артериального давления, задержка солей и воды, увеличение секреции калия. Эти эффекты наблюдаются реже при применении синтетических производных этих препаратов кроме случаев, когда применяют высокие дозы.

После применения системных кортикостероидов сообщалось о развитии феохромоцитомного криза, который может привести к летальному исходу. Кортикостероиды должны назначаться пациентам с подозреваемой или установленной феохромоцитомой лишь после соответствующей оценки соотношения «риск/польза».

При лечении глюкокортикоидами в течение длительного времени рекомендуется регулярно контролировать артериальное давление, определять уровень глюкозы в моче и в крови, проводить анализ кала на скрытую кровь, определение показателей оседания эритроцитов, рентгенологический контроль позвоночника. Следует тщательно контролировать электролитный баланс при комбинированном применении метилпреднизолона с диуретиками. При продолжительном лечении метилпреднизолоном с целью профилактики гипокалиемии необходимо назначение соответствующей диеты с ограниченным употреблением соли и прием калиевых пищевых добавок. Все кортикостероиды повышают экскрецию кальция.

Пожилым пациентам глюкокортикоиды следует назначать с осторожностью из-за повышенного риска развития побочных эффектов (пептическая язва, остеопороз и изъязвления кожи).

У детей, принимающих глюкокортикоиды на протяжении длительного времени ежедневно, несколько раз в сутки, может наблюдаться задержка роста, поэтому такой режим дозирования следует использовать только по абсолютным показаниям. Применение альтернирующей терапии, как правило, дает возможность избежать или свести к минимуму этот побочный эффект.

Не выявлено канцерогенного и мутагенного действия препарата, а также его неблагоприятного влияния на репродуктивные функции.

Системные кортикостероиды не следует применять в высоких дозах при лечении пациентов с травматическими поражениями головного мозга.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, применять Метилпреднизолон-ФС не рекомендуется.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Результаты исследований на животных продемонстрировали, что введение самкам высоких доз кортикостероидов может привести к возникновению пороков развития плода. Однако, судя по всему, кортикостероиды, назначаемые беременным женщинам, не обуславливают возникновение врожденных пороков развития.

Несмотря на результаты исследований на животных, при применении этого лекарственного средства в период беременности возможность причинения вреда для плода маловероятна.

Адекватных исследований по поводу влияния кортикостероидов на репродуктивную функцию человека не проводили. Поскольку нет точного подтверждения безопасности применения кортикостероидов в период беременности, эти препараты необходимо назначать только в случае крайней необходимости. При принятии решения о назначении Метилпреднизолон-ФС беременным женщинам, кормящим грудью, или женщинам, которые могут забеременеть, необходимо проводить тщательную оценку соотношения пользы от применения препарата и потенциального риска для матери, плода и ребенка.

Некоторые кортикостероиды легко проникают через плацентарный барьер. В одном ретроспективном исследовании у матерей, принимавших кортикостероиды, отмечалось увеличение частоты случаев низкой массы тела младенцев при рождении. Младенцы, матери которых в период беременности получали довольно высокие дозы кортикостероидов, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков недостаточности надпочечников, хотя недостаточность надпочечников у новорожденных, которые подвергались действию кортикостероидов внутриутробно, отмечается редко.

Влияние кортикостероидов на течение и последствия родов неизвестно.

У младенцев, матери которых в период беременности получали долгосрочное лечение кортикостероидами, наблюдалась катаракта.

Лактация. Метилпреднизолон проникает в грудное молоко. Кортикостероиды, которые проникают в грудное молоко, могут угнетать рост и влиять на эндогенное продуцирование глюкокортикоидов у младенцев, которые находятся на грудном вскармливании. Поскольку надлежащих исследований по изучению влияния глюкокортикоидов на репродуктивную функцию людей не проводили, при необходимости применения препарата матерям, которые кормят грудью, его следует применять лишь в тех случаях, когда польза от применения превышает потенциальный риск для младенца.

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

Данные о влиянии препарата на скорость реакции не были системно оценены, но после лечения кортикостероидами существует риск возникновения таких побочных реакций, как головокружение, вертиго, нарушения со стороны зрения, усталость, нарушение настроения. В таком случае пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Начальная доза препарата для взрослых может варьировать в зависимости от показаний. При менее тяжелых заболеваниях обычно могут быть достаточными и низкие дозы, хотя некоторым больным могут понадобиться и более высокие стартовые дозы. Высокие дозы можно применять при таких заболеваниях и состояниях, как рассеянный склероз (200 мг в сутки), отек мозга (200-1000 мг в сутки), трансплантации органов (до 7 мг/кг в сутки). Если через надлежащий период времени не будет достигнут удовлетворительный клинический эффект, терапию таблетками Метилпреднизолон-ФС следует отменить и назначить пациенту альтернативную терапию. Если после длительной терапии препарат необходимо отменить, то рекомендуется это сделать постепенно, а не внезапно.

Если вследствие терапии достигнут удовлетворительный эффект, следует подобрать больному индивидуальную поддерживающую дозу путем постепенного уменьшения начальной дозы через определенные промежутки времени, пока не будет найдена самая низкая доза, которая позволит поддерживать достигнутый клинический эффект. Следует помнить о необходимости постоянного контроля дозирования препарата. К ситуациям, при которых может возникнуть необходимость корректировки дозы препарата, принадлежат: изменения клинического состояния, обусловленные наступлением ремиссии или обострением заболевания; индивидуальная реакция больного на препарат; влияние на больного стрессовых ситуаций, прямо не связанных с основным заболеванием, на которое направлена терапия. В последнем случае может возникнуть необходимость увеличить дозу метилпреднизолона на определенный период времени, который зависит от состояния больного.

Следует подчеркнуть, что необходимая доза может варьировать и ее следует подбирать индивидуально, в зависимости от характера заболевания и реакции пациента на терапию.

АЛЬТЕРНИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (АТ)

Альтернирующая терапия – это такой режим дозирования кортикостероидов, при котором удвоенную суточную дозу кортикостероида следует назначать через день, утром. Целью такого вида терапии является достижение у больного, которому необходима длительная терапия, максимальных преимуществ применения кортикостероидов при сведении к минимуму некоторых нежелательных эффектов, таких как угнетение гипофизарно-надпочечниковой системы, кушингоидное состояние, синдром отмены кортикостероидов и угнетение роста у детей.

Дети.

Препарат можно применять в педиатрической практике. Дозу и длительность терапии врач определяет индивидуально в зависимости от возраста и тяжести течения заболевания.

Следует тщательно наблюдать за особенностями развития и роста детей при применении длительной терапии кортикостероидами. У детей при длительном приеме препарата ежедневно несколько раз в сутки возможно замедление роста. Поэтому такой режим дозирования следует применять только по наиболее насущным показаниям. Применение альтернирующей терапии, как правило, дает возможность избежать этого побочного эффекта или свести его к минимуму (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Дети, получающие длительную терапию кортикостероидами, имеют особый риск повышения внутричерепного давления.

Высокие дозы кортикостероидов могут вызвать панкреатит у детей.

Передозировка.

Не зарегистрировано клинического синдрома острой передозировки кортикостероидами. Сообщения об острой токсичности и/или летальном исходе после передозировки кортикостероидами поступали редко.

В случае передозировки не существует специфического антидота; проводится поддерживающее и симптоматическое лечение.

Метилпреднизолон подвергается диализу.

Побочные реакции.

Развитие тяжелых побочных реакций зависит от величины дозы и длительности лечения. Побочные реакции обычно развиваются при длительном лечении препаратом, на протяжении короткого периода риск их возникновения маловероятен.

Со стороны кожи: замедление регенерации, истончение и сухость кожи, атрофия кожи; эритема, появление гематом и атрофических полосок кожи (стрии); ангионевротический отек, зуд, крапивница, высыпания; телеангиэктазия, угревая сыпь, гипергидроз, петехии и экхимозы. У больных, применяющих кортикостероиды, может развиваться саркома Капоши.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: стероидная миопатия, остеопороз, разрыв сухожилий (особенно ахиллового сухожилия), мышечная слабость, артралгия, миалгия, нейропатическая артропатия, мышечная атрофия, патологические переломы, компрессионные переломы позвоночника, остеонекроз.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, вздутие живота, боль в животе, диспепсия, диарея, пептические язвы с перфорацией и кровотечением, желудочное кровотечение, эзофагит, язвенный эзофагит, панкреатит, язвенный колит с возможной перфорацией кишки.

Во время применения препарата может наблюдаться повышение активности АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы, которое обычно не является значимым, и обратимое после отмены препарата.

Со стороны эндокринной системы и нарушения метаболизма: угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; задержка роста у детей и подростков; нарушение менструального цикла; кушингоидный синдром; гирсутизм; увеличение массы тела; снижение толерантности к углеводам; манифестация латентного сахарного диабета; повышение потребности в инсулине и пероральных сахароснижающих препаратах у больных сахарным диабетом; негативный баланс азота и кальция, повышение уровня кальция в моче; повышение аппетита; нарушение минерального и электролитного баланса; гипокалиемия и гипокалиемический алкалоз, метаболический ацидоз, эпидуральный липоматоз. Метилпреднизолон может вызывать задержку жидкости и натрия в организме.

Со стороны нервной системы: повышение внутричерепного давления (с отеком диска зрительного нерва (доброкачественная внутричерепная гипертензия)), псевдоопухоль мозга, судорожные приступы, амнезия, головокружение, головная боль.

Психиатрические нарушения: раздражительность, эуфобия, эйфория, депрессия, склонность к суициду, бессонница, лабильность настроения, психологическая зависимость, психотическое расстройство (включая манию, бред, галлюцинации, обострение шизофрении), психотическое поведение, деменция, психозы, психическое расстройство, изменения личности, патологическое поведение, тревожность, нарушение сна, когнитивная дисфункция (включая амнезию и спутанность сознания).

Со стороны органов зрения: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома, утончение роговицы и склеры, экзофтальм, центральная серозная хориоретинопатия.

Со стороны органов слуха и равновесия: вертиго.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность к лекарственному средству (включая анафилактические и анафилктоидные реакции), изменение реакций на кожные пробы.

Инфекции и инвазии: повышение восприимчивости к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям и их тяжести с маскированием симптомов, активизация латентных инфекций, рецидив латентного туберкулеза, оппортунистические инфекции.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: повышение общего количества лейкоцитов при снижении количества эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов. Может повышаться свертываемость крови, что ведет к тромбозам.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипо- или гипертензия, эмболия, сердечная недостаточность у кардиологических больных, разрыв миокарда в зоне перенесенного инфаркта миокарда.

Общие: недомогание, нарушение процесса выздоровления, повышенная утомляемость, стойкая икота при применении препарата в высоких дозах, гипогликемия.

При резкой отмене препарата возможен синдром отмены стероидов. Тяжесть симптомов зависит от меры атрофии надпочечников и могут проявляться: головной болью, тошнотой, рвотой, болью в брюшной полости, головокружением, анорексией, повышением температуры тела, артериальной гипотензией, слабостью, изменением настроения, летаргией, жаром, миалгией, артралгией, ринитом, конъюнктивитом, десквамацией, болезненным зудом кожи, болезненными узлами на коже, потерей массы тела. Считается, что эти эффекты связаны с внезапным изменением концентрации глюкокортикоидов, а не низкими уровнями кортикостероидов. В более тяжелых случаях – тяжелые психические нарушения и повышение внутричерепного давления, стероидный псевдоревматизм у пациентов с ревматизмом.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке картонной.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ООО «Фарма Старт», Украина.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности. Украина, 03124, г. Киев, бул. И. Лепсе, 8.