

НД РБ 2862 - 2013

к НЗ от 04.04.13

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
МЕТИПРЕД**

Торговое название. Метипред.

Международное непатентованное название. Метилпреднизолон.

Лекарственная форма. Таблетки 4, 16 мг.

Состав. Одна таблетка содержит:

активное вещество - метилпреднизолон 4 мг или 16 мг,

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

Описание. Круглые плоские таблетки со скошенными краями, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Кортикостероиды для системного использования. Глюкокортикостероиды. Код АТС H02AB04.

Фармакологические свойства.

Фармакокинетика. Биодоступность метилпреднизолона при приеме внутрь обычно составляет более 80%, но может быть и ниже при назначении больших доз.

Пик концентрации в сыворотке крови наблюдается через 1–2 часа, средний период полувыведения – 2–3 часа.

Связь метилпреднизолона с протеинами плазмы составляет 77%, связь с транскортином незначительна. Объем распределения – 1–1,5 л/кг. Метилпреднизолон метаболизируется до неактивных метаболитов. Специфические СУР-ферменты, обеспечивающие его преобразование, не известны. Средний клиренс составляет 6,5 мл/кг/мин. Продолжительность противовоспалительного эффекта – 18–36 часов. Около 5% препарата выводится из организма с мочой.

Фармакодинамика. Эффект Метипреда, 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 нейрорендокринного взаимодействия глюкокортикоидов, что приводит к уменьшению воспалительного и иммунного ответа.



Глюкокортикоиды, включая Метипред, подавляют или препятствуют развитию тканевого ответа ко многим тепловым, механическим, химическим, инфекционным и иммунологическим агентам. Таким образом, глюкокортикоиды действуют симптоматически, уменьшая проявления заболевания без воздействия на причину. Противовоспалительный эффект препарата как минимум в 5 раз превышает эффективность гидрокортизона.

Эндокринные эффекты Метипреда включают подавление секреции АКТГ, ингибирование продукции эндогенного кортизола, при длительном применении вызывает частичную атрофию коры надпочечников. Влияет на метаболизм кальция, витамина D, углеводный, белковый и липидный обмен, поэтому при длительном применении может наблюдаться увеличение содержания глюкозы в крови, уменьшение плотности костной ткани, явления мышечной атрофии и дислипидемии. Препарат также способствует повышению артериального давления и модуляции поведения и настроения. Метипред практически не обладает минералокортикоидной активностью.

Показания к применению:

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

- системные воспалительные ревматические заболевания (например, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева)
- коллагеновые заболевания (например, системная красная волчанка, системный дерматомиозит)
- аллергические состояния (например, реакции гиперчувствительности на лекарственные средства, сывороточная болезнь, контактный дерматит, анафилактический шок)
- заболевания легких (например, бронхиальная астма)
- снижение внутричерепного давления (например, опухоль мозга, отек)
- отторжение трансплантата
- определенные кожные заболевания (например, пузырчатка обыкновенная)
- гематологические заболевания (например, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия)
- опухолевые заболевания (например, лейкоemia, злокачественные лимфомы)
- заболевания печени (например, аутоиммунный гепатит)
- неврологические расстройства (например, рассеянный склероз, миастения)
- глазные болезни (например, увеит, неврит зрительного нерва)



- заболевания почек (например, гломерулонефрит)
- а также желудочно-кишечные заболевания (например, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)

Способ применения и дозы.

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

Ниже приведены рекомендуемые начальные суточные дозы руководящие:

Системные ревматические заболевания: 4-16 мг

Коллагеновые заболевания: 20-100 мг

Аллергические состояния: 12-48 мг

Заболевания легких: максимально 64 мг

Отторжение трансплантата: не более 7 мг/кг/день

Заболевания печени: 16-48 мг

Дерматологические заболевания: 80-360 мг

Гематологические заболевания: 16-100 мг

Неврологические заболевания: максимально 200 мг

Отек мозга, связанный с новообразованиями: 200-1000 мг

Офтальмологические заболевания: 12-40 мг

Онкологические заболевания: 16-100 мг

Почечные заболевания: 32-48 мг

Желудочно-кишечные заболевания: максимально 60 мг

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

Длительный прием системных кортикостероидов вызывает недостаточность коры надпочечников, которая может длиться на протяжении нескольких месяцев после отмены терапии. Таким образом, в стрессовых ситуациях, например, в связи с травмами,



СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

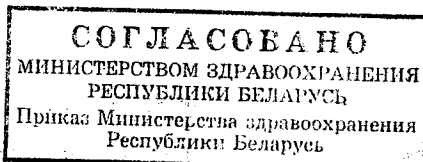
заболеваниями ~~и операциями~~, ~~не~~ мере необходимости следует увеличить дозу метилпреднизолонa или назначить другие глюкокортикоиды (см. раздел «Побочные действия»).

Побочные действия.

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.

- развитие и обострение бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, рецидив туберкулеза, иммуносупрессия;
- повышение общего количества лейкоцитов при снижении количества эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов, тромбоцитоз
- гиперкоагуляция, тромбоз;
- угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедление роста, задержка полового развития у детей, нарушения менструального цикла, нарушения выработки половых гормонов (аменорея), синдром Кушинга, гирсутизм;
- повышение аппетита, увеличение массы тела, снижение толерантности к углеводам, повышение потребности в инсулине и пероральных сахароснижающих препаратах, гиперлипидемия, отрицательный азотистый баланс, гипокальциемия, гипокалиемия, гипокалиемический алкалоз, задержка натрия и жидкости в организме;
- головная боль, головокружение, раздражительность, тревожность, лабильное настроение, бессонница, эйфория, депрессия, склонность к суициду, мания, галлюцинации, психическая зависимость, психозы, обострение шизофрении, деменция, судорожные припадки, когнитивная дисфункция (включая амнезию и спутанность сознания), повышение внутричерепного давления;
- повышение внутриглазного давления, глаукома, отек диска зрительного нерва, катаракта, утончение роговицы и склеры, вирусные и грибковые инфекционные обострения глаз, экзофтальм;
- инфаркт миокарда, артериальная гипо- или гипертензия, брадикардия, желудочковая аритмия, асистолия (в результате быстрого введения препарата), атеросклероз, тромбоз, васкулит, сердечная недостаточность;
- аллергические реакции, которые включают анафилактический шок с летальным исходом, изменение реакций на кожные пробы;
- тошнота, рвота, неприятный привкус во рту, метеоризм, эзофагит, язва пищевода, кандидоз пищевода, язва желудка и двенадцатиперстной кишки с перфорацией и





НД РБ 2862 - 2013

кровотечением, панкреатит, перфорация желчного пузыря, местный илеит, язвенный колит;

- повышение активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы;
- замедление регенерации, атрофия кожи, петехии, гематомы, стрии, телеангиэктазия, угревая сыпь, экхимоз, пурпура, гипер- или гипопигментация, постстероидный панникулит, что характеризуется появлением эритематоза, горячих подкожных утолщений в течение 2 недель после отмены препарата;
- саркома Капоши;
- остеопороз, переломы позвоночника и длинных костей, асептический остеонекроз, миопатия, мышечная слабость, атрофия мышц, разрыв сухожилий;
- повышение риска возникновения уролитов, лейкоцитурия, эритроцитурия, без имеющегося повреждения почек, никтурия;
- недомогание, стойкая икота при применении препарата в высоких дозах;
- недостаточность коры надпочечников, которая может привести к летальным случаям в стрессовых ситуациях, таких как хирургические вмешательства, травма или инфекция, если доза Метипреда не увеличена;
- при резкой отмене препарата возможен синдром отмены. Тяжесть симптомов зависит от степени атрофии надпочечников: головокружение, головная боль, анорексия, тошнота, боль в брюшной полости, слабость, изменения настроения, летаргия, жар, миалгия, артралгия, ринит, конъюнктивит, болезненный зуд кожи, потеря веса. В более тяжелых случаях – тяжелые психические нарушения и повышение внутричерепного давления, стероидный псевдоревматизм у пациентов с ревматизмом, смерть.

Противопоказания:

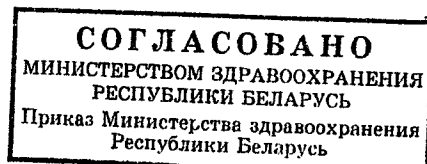
- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- туберкулез, другие острые и хронические бактериальные или вирусные инфекции (без должной химиотерапевтической защиты);
- системные грибковые инфекции.

Лекарственные взаимодействия.

Антикоагулянты: при совместном применении с глюкокортикоидами может отмечаться усиление и уменьшение действия антикоагулянтов. Парентеральное введение Метипреда строго потенцирует тромболитическое действие антагонистов витамина К (флуиндион, аценокумарол).

Салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные препараты: одновременное назначение салицилатов, индометацина и других нестероидных противовоспалительных





НД РБ

2862 - 2013

препаратов может повышать вероятность изъязвления слизистой оболочки желудка. Метипред может способствовать уменьшению уровня салицилатов в сыворотке крови, увеличивая их почечный клиренс. Необходима осторожность при уменьшении дозы Метипреда при длительном одновременном применении.

Гипогликемические препараты: Метипред может частично подавлять гипогликемический эффект пероральных противодиабетических средств и инсулина.

Индукторы микросомальных ферментов печени: например, барбитураты, фенитоин, примидон, карбамазепин и рифампицин увеличивают системный клиренс метилпреднизолона, тем самым уменьшая эффекты метилпреднизолона практически в 2 раза.

Ингибиторы CYP3A4: например, эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, дилтиазем, апрепитант, итраконазол и тролеандомицин увеличивают элиминацию и уровень метилпреднизолона в плазме крови, что может привести к усилению терапевтических и побочных эффектов Метипреда.

Эстрогены: могут усиливать эффекты Метипреда, замедляя его метаболизм. Не рекомендуется регулировать дозы Метипреда женщинам, принимающим пероральные контрацептивы, которые могут способствовать не только увеличению периода полувыведения, но и развитию атипичных иммуносупрессивных эффектов Метипреда.

Фторхинолоны: одновременное применение может привести к повреждению сухожилий.

Амфотерицин, диуретики и легкие слабительные средства: Метипред может увеличивать выведение калия из организма у пациентов, получающих одновременно эти препараты.

Иммунодепрессанты: Метипред обладает аддитивным иммуносупрессивным действием, что может повышать терапевтические эффекты или риск развития различных побочных реакций при приеме совместно с другими иммунодепрессантами. Только некоторые из этих эффектов можно объяснить фармакокинетическими взаимодействиями.

Глюкокортикоиды, в том числе Метипред улучшают противорвотную эффективность других противорвотных препаратов, используемых параллельно при терапии противораковыми препаратами, вызывающими рвоту.

Глюкокортикоиды, в том числе Метипред могут повышать концентрацию такролимуса в плазме при их совместном применении, при отмене кортикостероидов концентрация такролимуса в плазме повышается.

Иммунизация: препарат может редуцировать иммунизирующую эффективность вакцин и увеличивать риск неврологических осложнений. Применение терапевтических (иммуносупрессивных) доз глюкокортикоидов совместно с живыми вирусными вакцинами может увеличить риск развития вирусных заболеваний.



Антихолинэстеразные средства: у больных миастенией применение препарата и антихолинэстеразных средств может вызывать мышечную слабость.

Другие: сообщалось о двух серьезных случаях острой миопатии у пожилых пациентов, получающих доксакарима хлорид и метилпреднизолон в высоких дозах. При длительной терапии глюкокортикоиды могут уменьшать эффект соматотропина.

Описаны случаи возникновения острой миопатии при применении кортикостероидов у больных, которые одновременно получают лечение блокаторами нервно-мышечной передачи (например, панкурониум).

При одновременном применении Метипреда и циклоспорина были отмечены случаи возникновения судорог. Поскольку одновременное введение этих препаратов вызывает взаимное торможение метаболизма, вероятно судороги и другие побочные эффекты связаны с применением каждого из этих препаратов в качестве монотерапии, при их совместном применении могут возникать чаще.

Особые указания. Применение препарата следует прекращать постепенно. Препарат должен применяться с осторожностью и под врачебным контролем у больных артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, психическими расстройствами, больных сахарным диабетом (или диабетом в семейном анамнезе), панкреатитом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (пептическая язва, местный илеит, язвенный колит или другие воспалительные заболевания кишечника или дивертикулиты с повышенным риском кровотечения и перфорации), больных с остеопорозом, миастенией, герпесом глаз, гипотиреозом, кортикостероид-индуцированной миопатией в анамнезе, печеночной и почечной недостаточностью, циррозом печени, эпилепсией, абсцессом или другими пиогенными инфекциями, глаукомой, пациентам со склонностью к тромбофлебиту. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, которые недавно перенесли инфаркт миокарда. Глюкокортикоиды могут затруднять диагностику осложнений желудочно-кишечного тракта, так как они вызывают уменьшение болевого синдрома, а также маскировать латентный период гиперпаратиреоза.

Метипред может потенцировать ulcerогенное действие салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов.

Пациенты с нарушением свертываемости крови должны находиться под врачебным контролем. При совместном применении Метипреда и антикоагулянтов увеличивается риск желудочно-кишечного изъязвления и кровотечения. Глюкокортикоиды также могут уменьшать действие антикоагулянтов. Режим дозирования антикоагулянтов должен



обязательно сопровождаться контролем протромбинового времени, а именно: международного нормализованного индекса (МНИ).

Метипред, как и другие глюкокортикоиды, могут способствовать обострению инфекционных заболеваний. Существует риск рецидива туберкулеза, осложнений ветряной оспы и опоясывающего герпеса.

Не следует применять живые вакцины пациентам, которые принимают кортикостероиды для системного применения в больших дозах в течение периода индукции иммуносупрессии. Терапевтическая реакция на другие виды вакцин также может быть ослаблена. С осторожностью применять в течение 8 недель до и после вакцинации, при лимфадените после прививки БЦЖ, при иммунодефицитных состояниях, в том числе при СПИДе или ВИЧ-инфицировании.

При длительной терапии Метипредом 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 Метипреда, снижая её до самого низкого терапевтического уровня.

Длительный прием глюкокортикоидов подавляет гипотизарно-надпочечниковую систему, что приводит к развитию вторичной недостаточности кортикоадреналового ответа, что может приводить к обострению заболеваний и развитию осложнений при различных условиях, например при острых травмах, заболеваниях или хирургическом вмешательстве. Высокие дозы Метипреда значительно снижают риск развития перечисленных осложнений.

Для минимизации побочных эффектов полную суточную дозу Метипреда нужно принимать утром в соответствии с циркадным ритмом эндогенной выработки кортизола.

Больным с гипотиреозом или тяжелыми заболеваниями печени следует снижать дозу Метипреда.

Пожилым пациентам препарат должен назначаться с осторожностью из-за повышенного риска развития побочных эффектов (пептическая язва, остеопороз и изъязвление кожи).

При длительном применении глюкокортикоидов терапию следует прекращать постепенно, на протяжении нескольких недель, во избежание синдрома отмены и серьезных осложнений, включая летальность. Долгосрочная терапия не должна прекращаться внезапно и в случае беременности.

Препарат содержит лактозы моногидрат, что следует учитывать больным с непереносимостью лактозы.



Беременность и период лактации.

Препарат проникает через плаценту и выделяется в молоко в период кормления грудью.

Во время беременности необходимо тщательно взвешивать пользу терапии Метипредом для матери и потенциальный риск для плода. Длительное применение во время беременности вызывает нарушение роста плода. Имеется опасность развития атрофии коры надпочечников у плода, что может потребовать проведения заместительной терапии у новорожденного. Глюкокортикоиды также могут повышать риск мертворождаемости.

Необходимо избегать кормления грудью при продолжительной системной терапии Метипредом.

Использование в педиатрии.

При приеме у детей дозу и длительность терапии врач определяет индивидуально, в зависимости от возраста и тяжести протекания заболевания.

При длительном приеме у детей возможно замедление роста и задержка полового развития.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Учитывая побочные действия препарата (риск возникновения нарушений настроения, психики, судороги, головная боль) при применении препарата следует воздержаться от управления автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами.

Передозировка.

Симптомы: препарат не вызывает острой интоксикации. При хронической интоксикации, которая проявляется надпочечниковой супрессией, возможно усиление побочных эффектов препарата.

Лечение: необходимо постепенно уменьшить дозу, рекомендуется промывание желудка и прием активированного угля, симптоматическое лечение.

Специфического антидота не существует.

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

Условия хранения. Хранить при температуре 15–25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

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





НД РБ 2862 - 2013

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель. Орион Корпорейшн, Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия.

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

Представительство АО Олайнфарм, Ул. Красноезвездная, д. 18 «Б», к. 501, Республика Беларусь

Руководитель
Отдела регистрации
АО «Олайнфарм»



К. Рыжанова