

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метипред, 4 мг, таблетки.

Метипред, 16 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метилпреднизолон.

Метипред, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг метилпреднизолона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Метипред, 16 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 16 мг метилпреднизолона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Метипред, 4 мг, таблетки

Круглые, плоские со скошенными краями таблетки от почти белого до белого цвета с риской на одной стороне, на изломе таблетки имеют белую однородную структуру.

Метипред, 16 мг, таблетки

Круглые, плоские со скошенными краями таблетки от почти белого до белого цвета с риской и гравировкой «ORN 346» на одной стороне, на изломе таблетки имеют белую однородную структуру.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Эндокринные заболевания

- Первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность (препараты выбора – гидрокортизон или кортизон; при необходимости синтетические аналоги могут применяться в сочетании с минералокортикостероидами; особое значение добавление минералокортикостероидов имеет в педиатрической практике).
- Врожденная гиперплазия надпочечников.

- Хронический и подострый тиреоидит.
- Гиперкальциемия на фоне онкологического заболевания.

Неэндокринные заболевания

1. Заболевания опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматические)

(в качестве дополнительной терапии кратковременно для выведения из острого состояния или при обострении)

- Псориатический артрит.
- Ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит (в отдельных случаях может потребоваться поддерживающая терапия низкими дозами).
- Анкилозирующий спондилит.
- Острый и подострый бурсит.
- Острый неспецифический тендосиновит.
- Острый подагрический артрит.
- Посттравматический остеоартрит.
- Синовит при остеоартрите.
- Эпикондилит.

2. Системные заболевания соединительной ткани (в период обострения или в отдельных случаях в качестве поддерживающей терапии)

- Острый ревмокардит.
- Системная красная волчанка.
- Системный дерматомиозит (полимиозит).
- Ревматическая полимиалгия.
- Гигантоклеточный артериит.

3. Кожные болезни

- Пузырчатка.
- Герпетический буллезный дерматит.
- Тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).
- Эксфолиативный дерматит.
- Грибовидный микоз.
- Тяжелый псориаз.
- Тяжелый себорейный дерматит.

4. Аллергические реакции (тяжелые или инвалидизирующие состояния, при которых неэффективна обычная терапия)

- Сезонный или круглогодичный аллергический ринит.
- Сывороточная болезнь.
- Бронхиальная астма.

- Реакции повышенной чувствительности к лекарственным средствам.
- Контактный дерматит.
- Атопический дерматит.

5. *Глазные болезни* (тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные процессы с поражением глаз и их придатков)

- Аллергические краевые язвы роговицы.
- Опоясывающий герпес с поражением глаз.
- Воспаление передней камеры глаза.
- Диффузный задний увеит и хориоидит.
- Симпатическая офтальмия.
- Аллергический конъюнктивит.
- Кератит.
- Хориоретинит.
- Неврит зрительного нерва.
- Ирит и иридоциклит.

6. *Болезни органов дыхания*

- Симптоматический саркоидоз.
- Синдром Леффлера, не поддающийся терапии другими средствами.
- Бериллиоз.
- Молниеносный или диссеминированный туберкулез легких в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией.
- Аспирационный пневмонит.

7. *Гематологические заболевания*

- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых.
- Вторичная тромбоцитопения у взрослых.
- Приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия.
- Эритробластопения (эритроцитарная анемия).
- Врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.

8. *Онкологические заболевания* (в качестве паллиативной терапии)

- Лейкозы и лимфомы у взрослых.
- Острые лейкозы у детей.

9. *Отечный синдром*

- Для стимуляции диуреза и достижения ремиссии протеинурии у больных с нефротическим синдромом без уремии, или нефротическим синдромом идиопатического типа, или вызванного системной красной волчанкой.

10. *Заболевания желудочно-кишечного тракта* (для выведения больного из критического состояния)

- Язвенный колит.
- Регионарный энтерит.

11. Нервная система

- Обострения рассеянного склероза.
- Отек головного мозга, обусловленный опухолью.

12. Другие показания к применению

- Туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе блока (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией).
- Трихинеллез с поражением нервной системы или миокарда.

13. Трансплантация органов

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза препарата может составлять от 4 мг до 48 мг метилпреднизолона в сутки, в зависимости от характера заболевания. При менее тяжелых заболеваниях обычно достаточно применения более низких доз, хотя отдельным больным могут потребоваться и более высокие дозы.

Высокие дозы могут потребоваться при таких заболеваниях и состояниях, как рассеянный склероз (200 мг/сутки), отек мозга (200–1000 мг/сутки) и трансплантация органов (до 7 мг/кг/сутки). Если через достаточный период времени не будет получен удовлетворительный клинический эффект, препарат следует отменить и назначить пациенту другой вид терапии.

Следует подчеркнуть, что требуемая доза может варьировать и подбор дозы необходимо проводить индивидуально, в зависимости от характера заболевания и реакции пациента на терапию.

Отмена метилпреднизолона

Отмену препарата после длительной терапии рекомендуется проводить постепенно. Если при лечении получен хороший эффект, следует подобрать пациенту индивидуальную поддерживающую дозу путем постепенного уменьшения исходной дозы через определенные промежутки времени до тех пор, пока не будет найдена наиболее низкая доза, позволяющая поддерживать достигнутый клинический эффект. Следует помнить, что необходим постоянный контроль режима дозирования препарата Метипред.

Коррекция дозы

Могут возникнуть ситуации, при которых потребуются коррекция дозы, например, изменения клинического состояния, обусловленные наступлением ремиссии или обострения заболевания, индивидуальная реакция пациента на препарат, а также влияние на пациента стрессовых ситуаций, прямо не связанных с основным заболеванием, на которое направлена терапия; в последнем случае может возникнуть необходимость увеличить дозу препарата Метипред на определенный период времени, зависящий от состояния пациента.

Альтернирующая терапия

Альтернирующая терапия — это такой режим дозирования, при котором удвоенная суточная доза метилпреднизолона вводится через день утром. Целью такой терапии является достижение у пациента, принимающего препарат в течение длительного времени, максимального клинического эффекта и при этом сведение к минимуму некоторых

нежелательных эффектов, таких как подавление гипоталамическо-надпочечниковой системы, синдром Иценко-Кушинга, синдром отмены глюкокортикостероидов (ГКС) и задержка роста у детей.

Дети

Детям дозу метилпреднизолона определяет врач с учетом массы или площади поверхности тела. При недостаточности надпочечников назначают метилпреднизолон – внутрь 0,18 мг/кг или 3,33 мг/м² в сутки в 3 приема, при других показаниях – по 0,42–1,67 мг/кг или 12,5-50 мг/м² в сутки в 3 приема.

Способ применения

Внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метилпреднизолону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Системные грибковые инфекции.
- Одновременное применение живых или ослабленных вакцин с иммуносупрессивными дозами препарата Метипред.
- Повреждение головного мозга вследствие черепно-мозговой травмы.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препарата следует соблюдать осторожность при: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; эзофагите; гастрите; острой или латентной пептической язве; кишечном анастомозе (в ближайшем анамнезе); язвенном колите с угрозой перфорации или абсцесса; дивертикулите; сахарном диабете и предрасположенности к нему; гиперлипидемии; миастении *gravis*; остеопорозе; гипотиреозе; гипертиреозе; остром психозе; остром и подостром инфаркте миокарда; хронической сердечной недостаточности; артериальной гипертензии; судорогах; тяжелом нарушении функции печени (особенно сопровождающимся гипоальбуминемией) или почек; открытоугольной глаукоме; простом герпесе (глазная форма); ветряной оспе; кори; стронгилоидозе; СПИД, ВИЧ-инфекции; активном или латентном туберкулезе, тяжелых бактериальных или вирусных инфекционных заболеваниях (увеличивается риск развития суперинфекции, маскируются симптомы заболевания), допустимо применение препарата только на фоне специфической противомикробной терапии; а также у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в настоящее время или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений; у детей (особенно в случае длительной терапии); в пожилом возрасте (повышенный риск развития остеопороза и артериальной гипертензии); в случаях непереносимости лактозы, фруктозы, дефиците лактазы, сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции; у пациентов с системной склеродермией в связи с тем, что при приеме кортикостероидов, включая метилпреднизолон, наблюдалась повышенная частота развития острой склеродермической нефропатии.

Особые указания

- Поскольку осложнения терапии метилпреднизолоном зависят от величины дозы и длительности лечения, то в каждом конкретном случае на основании анализа соотношения риск/польза принимают решение о необходимости такого лечения, а также определяют длительность лечения и частоту приема.

- Следует применять минимально эффективную дозу препарата, обеспечивающую достаточный терапевтический эффект, при необходимости снижение дозы следует проводить постепенно.
- На фоне терапии метилпреднизолоном возможно развитие различных психологических расстройств: от эйфории, бессонницы, неустойчивости настроения, изменений личности и тяжелой депрессии до острых психотических проявлений. Кроме того, могут усиливаться уже имеющиеся эмоциональная нестабильность или склонности к психотическим реакциям.
- Потенциально тяжелые психические расстройства могут возникать при применении метилпреднизолона. Симптомы обычно проявляются в течение нескольких дней или недель после начала терапии. Большинство реакций исчезает либо после снижения дозы, либо после отмены препарата. Несмотря на это может потребоваться специфическое лечение. Психологические эффекты отмечались в связи с отменой метилпреднизолона, частота развития этих эффектов не известна.
- Пациентов и/или их родственников следует предупредить, что в случае появления изменений в психологическом статусе пациента (особенно при развитии депрессивного состояния и суицидальных попыток) необходимо обратиться за медицинской помощью. Также следует предупредить пациентов или их родственников о возможности развития психических нарушений во время или сразу после снижения дозы препарата или полной его отмены.
- Пациентам, которые могут подвергаться воздействию стресса на фоне терапии метилпреднизолоном, показано увеличение дозы препарата до, во время и после стрессовой ситуации.
- Хотя контролируемые клинические исследования показали, что метилпреднизолон эффективно ускоряет процесс выздоровления при обострении рассеянного склероза, не установлено, что метилпреднизолон влияет на исход и на патогенез данного заболевания. Исследования также показали, что для достижения значимого эффекта необходимо вводить достаточно высокие дозы метилпреднизолона.
- Имеются сообщения о развитии эпидурального липоматоза у пациентов, получающих метилпреднизолон. Обычно при длительной терапии высокими дозами.
- Пациентам, получающим иммуносупрессивные дозы метилпреднизолона, противопоказано введение живых или живых ослабленных вакцин, но можно вводить убитые или инактивированные вакцины, однако реакция на введение таких вакцин может быть снижена. Пациентам, получающим лечение метилпреднизолоном в дозах, не оказывающих иммунодепрессивного действия, по соответствующим показаниям может проводиться иммунизация.
- На фоне терапии метилпреднизолоном некоторые инфекции могут протекать в стертой форме, кроме того, могут развиваться новые инфекции. При применении метилпреднизолона возможно снижение устойчивости к инфекциям, а также снижается способность организма к локализации инфекционного процесса. Развитие инфекций, вызываемых различными патогенными организмами, такими как вирусы, бактерии, грибы, простейшие или гельминты, которые локализуются в различных системах организма человека, может быть связано с применением метилпреднизолона, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами, воздействующими на клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет или на функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут протекать легко, однако, в ряде случаев возможно тяжелое течение и даже летальный исход. Причем, чем более высокие дозы метилпреднизолона применяются, тем выше вероятность развития инфекционных осложнений.

- Применение метилпреднизолона при активном туберкулезе следует ограничить случаями молниеносного и диссеминированного туберкулеза, когда ГКС применяются для лечения заболевания в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией.
- Если препарат назначают пациентам с латентным туберкулезом или с положительными туберкулиновыми пробами, то лечение следует проводить под строгим врачебным контролем, поскольку возможна реактивация процесса. Во время продолжительного лечения метилпреднизолоном такие пациенты должны получать соответствующее профилактическое лечение.
- Препарат следует применять с осторожностью при поражении глаз, вызванном вирусом простого герпеса, ввиду возможной перфорации роговицы.
- ГКС, включая метилпреднизолон, могут приводить к повышению концентрации глюкозы в крови, ухудшать течение имеющегося сахарного диабета и на фоне длительной терапии могут приводить к предрасположенности к сахарному диабету.
- Длительное применение метилпреднизолона может привести к возникновению задней субкапсулярной катаракты, глаукомы с возможным поражением зрительного нерва и провоцировать присоединение вторичной глазной грибковой или вирусной инфекции.
- Терапия метилпреднизолоном может привести к развитию центральной серозной хориоретинопатии, что в свою очередь может привести к отслойке сетчатки.
- Могут развиваться аллергические реакции (например, ангионевротический отек). При применении метилпреднизолона следует принять меры предосторожности, особенно у пациентов с аллергическими реакциями на лекарственные препараты в анамнезе.
- Препарат содержит лактозу, произведенную из коровьего молока. Следует проявлять осторожность у пациентов с подтвержденной или предполагаемой повышенной чувствительностью к коровьему молоку или его компонентам или другим молочным продуктам, поскольку они могут содержать следовые количества молочных ингредиентов.
- Средние и большие дозы гидрокортизона или кортизона могут вызывать повышение АД, задержку ионов натрия и воды и повышенную экскрецию калия. Эти эффекты менее вероятны при использовании синтетических ГКС (в т.ч. метилпреднизолона), за исключением случаев, когда они применяются в высоких дозах. Необходимо ограничение потребления поваренной соли с пищей и назначение препаратов калия. Все ГКС увеличивают выведение кальция.
- Системные ГКС, в том числе препарат Метипред, не показаны и не должны применяться для лечения травматического повреждения головного мозга. Было выявлено увеличение летальности через 2 недели или 6 месяцев после травмы головы у пациентов, получавших лечение метилпреднизолоном сукцинатом натрия. Прямой связи с введением метилпреднизолона сукцината натрия отмечено не было.
- Остеопороз является частой и, в то же время, редко диагностируемой нежелательной реакцией, развивающейся при длительном применении высоких доз метилпреднизолона.
- Проявления вторичной недостаточности коры надпочечников, развивающейся на фоне терапии метилпреднизолоном, можно свести к минимуму постепенным снижением дозы. Этот тип относительной недостаточности может наблюдаться в течение нескольких месяцев после окончания лечения, поэтому в любых стрессовых ситуациях в этот период следует вновь назначить метилпреднизолон. Так как может быть нарушена секреция минералокортикостероидов, следует одновременно вводить электролиты и/или минералокортикостероиды.

- Отмечается более выраженный эффект метилпреднизолона у пациентов с гипотиреозом и циррозом печени.
- Пациенты, получающие препараты, подавляющие иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые люди. Например, ветряная оспа и корь могут иметь более тяжелое течение, вплоть до летального исхода у неиммунизированных детей или у взрослых получающих метилпреднизолон.
- Не существует единого мнения о вероятности развития пептической язвы в ходе терапии метилпреднизолоном. Терапия метилпреднизолоном может маскировать симптомы пептической язвы, в связи с чем возможно возникновение перфорации или кровотечения без выраженного болевого синдрома. Терапия ГКС может маскировать симптомы перитонита, а также другие признаки и симптомы, связанные с нарушением функции ЖКТ, такие как перфорация, обструкция и панкреатит. При одновременном применении с НПВП риск образования язв ЖКТ повышается.
- Применение метилпреднизолона в высоких дозах может приводить к развитию острого панкреатита.
- Имеются сообщения о развитии обратимого поражения печени, которое купируется на фоне отмены терапии. В связи с этим следует проводить соответствующий мониторинг.
- Такие нежелательные реакции метилпреднизолона со стороны сердечно-сосудистой системы, как дислипидемия, повышение артериального давления, могут провоцировать у предрасположенных пациентов новые реакции в случае применения высоких доз метилпреднизолона и длительного лечения. В связи с этим, следует с осторожностью применять метилпреднизолон у предрасположенных к сердечно-сосудистым заболеваниям пациентов и уделять особое внимание дополнительному мониторингу состояния сердечнососудистой системы.
- Сообщалось о случаях тромбозов, включая венозную тромбоэмболию, при применении ГКС. Поэтому ГКС следует применять с осторожностью у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в настоящее время или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений.
- Метилпреднизолон следует назначать с осторожностью при язвенном колите, если существует угроза перфорации стенок ЖКТ, развития абсцесса или другой гнойной инфекции, а также при дивертикулите, при наличии свежих кишечных анастомозов, при активной или латентной пептической язве, почечной недостаточности, артериальной гипертензии, остеопорозе, миастении *gravis*.
- Сообщалось о случаях (в том числе с летальным исходом) развития кризов у пациентов, страдающих феохромоцитомой, получающих системную терапию ГКС, в том числе метилпреднизолоном. У пациентов с подозрением на феохромоцитому или с подтвержденным заболеванием метилпреднизолон следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.
- Отмечены случаи развития саркомы Капоши у пациентов, получавших терапию метилпреднизолоном (при их отмене может наступить клиническая ремиссия).
- Эффективность метилпреднизолона при септическом шоке сомнительна. Результаты системного обзора применения препарата короткими курсами в высоких дозах не поддерживают возможность его применения в таком режиме. Однако предполагается, что применение метилпреднизолона длительными курсами (5–11 дней) в низких дозах может снизить летальность.

- При применении метилпреднизолона в терапевтических дозах в течение длительного периода может развиваться супрессия гипоталамо-гипофизарнонадпочечниковой системы (вторичная надпочечниковая недостаточность). Степень и длительность адренокортикальной надпочечниковой недостаточности индивидуальны у каждого пациента и зависят от дозы, частоты применения, времени приема и длительности терапии. Выраженность данной нежелательной реакции можно уменьшить с помощью применения препарата через день, либо постепенным снижением дозы (см. раздел 4.2).
- Кроме того, развитие острой надпочечниковой недостаточности, приводящей к летальному исходу, возможно при резкой отмене метилпреднизолона.
- Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с системной склеродермией в связи с тем, что при приеме кортикостероидов, включая метилпреднизолон, наблюдалась повышенная частота развития острой склеродермической нефропатии.
- Так как метилпреднизолон может усиливать клинические проявления синдрома Иценко-Кушинга, следует избегать применения метилпреднизолона у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.
- Острая миопатия наиболее часто развивается при применении высоких доз метилпреднизолона у пациентов с нарушенной нервно-мышечной передачей (например, при миастении *gravis*), или у пациентов, одновременно получающих н-холинолитики, такие как, периферические миорелаксанты (например, панкурония бромид). Такая острая миопатия носит генерализованный характер, может поражать мышцы глаз и дыхательной системы, приводить к развитию тетрапареза. Возможно повышение активности креатинкиназы. При этом улучшение или выздоровление после отмены метилпреднизолона может произойти лишь через многие недели или даже через несколько лет.
- Синдром «отмены», по-видимому, не относящийся к надпочечниковой недостаточности, также может возникать вследствие резкой отмены метилпреднизолона. Данный синдром включает такие симптомы, как анорексия, тошнота, рвота, летаргия, головная боль, лихорадка, боль в суставах, шелушение кожи, миалгия, снижение массы тела и/или снижение АД. Предполагается, что данные эффекты возникают в связи с резким колебанием концентрации метилпреднизолона в плазме крови, а не по причине снижения концентрации метилпреднизолона в плазме крови.
- Канцерогенное и мутагенное действие препарата, а также его неблагоприятное влияние на репродуктивные функции не установлено.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Дети

- Дети, получающие длительную терапию метилпреднизолоном, находятся в группе повышенного риска развития внутричерепной гипертензии.
- Применение высоких доз метилпреднизолона может приводить к развитию панкреатита у детей.
- У детей, получающих препарат длительно ежедневно по несколько раз в сутки, может отмечаться задержка роста, поэтому такой режим дозирования следует применять только по абсолютным показаниям. Применение альтернирующей терапии обычно позволяет избежать или свести к минимуму эту нежелательную реакцию. При применении препарата Метипред у детей следует тщательно наблюдать пациентов на предмет нормального роста и развития.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы изофермента СYP3A4 – лекарственные средства, угнетающие изофермент СYP3A4, снижают печеночный клиренс и повышают плазменную концентрацию субстратов этого изофермента, например, метилпреднизолона. При одновременном применении с ингибитором изофермента СYP3A4 может потребоваться коррекция дозы метилпреднизолона, во избежание явлений передозировки.

Индукторы изофермента СYP3A4 – лекарственные средства, индуцирующие изофермент СYP3A4, обычно повышают печеночный клиренс, что в свою очередь приводит к снижению плазменной концентрации препаратов, являющихся субстратами изофермента СYP3A4. При одновременном применении с метилпреднизолоном может потребоваться увеличение дозы метилпреднизолона для достижения необходимого эффекта.

Субстраты изофермента СYP3A4 – при одновременном применении с другим субстратом изофермента СYP3A4 печеночный клиренс метилпреднизолона может либо уменьшаться, либо увеличиваться. В этих случаях необходима соответствующая коррекция дозы. Существует вероятность, что побочные явления на фоне приема метилпреднизолона могут возникать чаще при одновременном применении с другим субстратом изофермента СYP3A4.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)
Антибактериальные препараты • изониазид	Ингибитор изофермента СYP3A4. Кроме того, существует вероятность, что метилпреднизолон увеличивает степень ацетилирования и клиренс изониазида.
Антибиотики, противотуберкулезные препараты • рифампицин	Индуктор изофермента СYP3A4
Пероральные антикоагулянты	Влияние метилпреднизолона на действие пероральных антикоагулянтов различно. Имеются сообщения, как об усилении, так и ослаблении их эффекта при одновременном применении с метилпреднизолоном. Таким образом, следует регулярно контролировать коагулограмму для поддержания дозы антикоагулянтов достаточной для обеспечения адекватного эффекта.
Противосудорожные средства • карбамазепин	Индуктор изофермента СYP3A4 (и субстрат)
Противосудорожные средства • фенobarбитал • фенитоин	Индукторы изофермента СYP3A4
Н-холинолитики (миорелаксанты)	Метилпреднизолон может влиять на холинолитические препараты. Имеются сообщения о развитии острой миопатии при одновременном применении высоких доз метилпреднизолона и н-холинолитиков. У пациентов, получающих одновременно метилпреднизолон, отмечали антагонизм эффектов панкурония и векурония. Данный эффект можно ожидать при применении всех конкурентных н-холинолитиков.

Ингибиторы холинэстеразы	Метилпреднизолон может снижать эффект ингибиторов холинэстераз у пациентов с миастенией <i>gravis</i> .
Гипогликемические препараты	Так как метилпреднизолон может повышать концентрацию глюкозы в плазме крови, следует корректировать дозу гипогликемических препаратов.
Противорвотные • апрепитант • фосапрепитант	Ингибиторы изофермента CYP3A4 (и субстраты)
Ингибиторы ароматазы • аминоглутетимид	Подавление функции надпочечников, индуцированное аминоглутетимидом, может препятствовать эндокринным изменениям, вызванным длительной терапией метилпреднизолоном.
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов • дилтиазем	Ингибитор изофермента CYP3A4 (и субстрат)
Грейпфрутовый сок	Ингибитор изофермента CYP3A4
Иммунодепрессанты • циклоспорин	Ингибитор изофермента CYP3A4 (и субстрат). При одновременном применении циклоспорина и метилпреднизолона отмечается взаимное угнетение метаболизма, что может привести к повышению плазменных концентраций одного или обоих препаратов. Таким образом, существует возможность, что побочные эффекты, возникающие на фоне применения каждого из препаратов, могут возникать чаще при их одновременном применении. При совместном применении этих препаратов были отмечены случаи возникновения судорог.
Иммунодепрессанты: • циклофосфамид • такролимус	Субстраты изофермента CYP3A4
Антибиотики-макролиды • кларитромицин • эритромицин	Ингибиторы изофермента CYP3A4 (и субстраты)
Антибиотики-макролиды • тролеандомицин	Ингибитор изофермента CYP3A4
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) • высокие дозы аспирина (ацетилсалициловая кислота)	При одновременном применении метилпреднизолона и НПВП может повышаться риск возникновения желудочнокишечного кровотечения и изъязвления. Метилпреднизолон может повышать клиренс аспирина, принимаемого в высоких дозах длительное время. При этом снижение концентрации салицилатов в плазме крови может привести к повышенному риску развития токсичности салицилатов при отмене метилпреднизолона.
Препараты, снижающие концентрацию калия в плазме крови	При одновременном применении метилпреднизолона и препаратов, снижающих концентрацию калия в плазме крови (например, диуретиков), пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития гипокалиемии. Также следует учитывать, что существует повышенный риск развития гипокалиемии при одновременном применении метилпреднизолона и ксантинов или β 2-агонистов.
Противовирусные препараты • ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы изофермента CYP3A4 (и субстраты). Ингибиторы протеазы ВИЧ, такие как индинавир и

	ритонавир, могут повышать концентрацию метилпреднизолона в плазме крови. Метилпреднизолон может усиливать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, что будет приводить к снижению концентрации в плазме крови.
--	--

Приведенные ниже примеры взаимодействия лекарственных средств могут иметь важное клиническое значение.

Терапевтическое действие метилпреднизолона снижается под влиянием индукторов микросомальных ферментов печени (эфедрин, теофиллин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин), что может потребовать повышения дозы препарата для получения желаемого эффекта.

Олеандомицин, кетоконазол, итраконазол, дилтиазем, пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы, грейпфрутовый сок могут подавлять метаболизм метилпреднизолона и снижать его клиренс, увеличивать период полувыведения, терапевтические и токсические эффекты метилпреднизолона. В этом случае, чтобы избежать явлений передозировки, следует снизить дозу метилпреднизолона.

Следует с особой осторожностью применять ацетилсалициловую кислоту и НПВП в сочетании с метилпреднизолоном.

Из-за возникающей гипокалиемии повышается токсичность сердечных гликозидов (развитие аритмий).

Тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, другие ГКС и амфотерицин В повышают риск развития гипокалиемии, натрийсодержащие препараты – отеков и повышения АД.

Алкоголь повышает опасность развития ulcerации ЖКТ и кровотечения.

В комбинации с НПВП для лечения артрита возможно снижение дозы метилпреднизолона из-за суммации терапевтического эффекта.

В комбинации с парацетамолем возрастает риск развития гепатотоксичности (индукция печеночных ферментов и образование токсического метаболита парацетамола).

Метилпреднизолон снижает действие гипогликемических средств.

Одновременное назначение антацидов снижает всасывание метилпреднизолона.

Высокие дозы метилпреднизолона снижают эффективность соматотропина.

Андрогены в комбинации с метилпреднизолоном увеличивают риск развития отеков.

Метилпреднизолон снижает эффективность вакцин (живые вакцины на фоне метилпреднизолона могут вызвать болезнь).

Митотан и другие ингибиторы функции коры надпочечников могут обуславливать необходимость повышения дозы.

Антитиреоидные препараты и тиреоидные гормоны: клиренс метилпреднизолона снижается при гипотиреозе и повышается при гипертиреозе, поэтому дозу метилпреднизолона следует подбирать на основании результатов функциональных тестов.

Метилпреднизолон ускоряет метаболизм мексилетина, что приводит к снижению плазменной концентрации препарата, особенно у «быстрых» ацетиляторов.

Возможно подавление реакций при проведении кожных проб при применении метилпреднизолона.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В исследованиях на животных показано, что применение ГКС приводит к снижению фертильности. В ряде исследований на животных показано, что введение высоких доз ГКС самкам может приводить к возникновению пороков развития у плода. Поскольку соответствующих исследований влияния ГКС на репродуктивную функцию человека до настоящего времени не проводилось и так как нельзя исключить возможный вред применения метилпреднизолона, прием препарата Метипред во время беременности или у женщин, планирующих беременность показан только в том случае, когда ожидаемый лечебный эффект от применения метилпреднизолона у матери превышает риск отрицательного влияния на мать и плод. ГКС следует назначать при беременности только по абсолютным показаниям.

ГКС легко проникают через плаценту. В одном ретроспективном исследовании было отмечено увеличение частоты рождения детей с низкой массой тела у матерей, которые принимали ГКС во время беременности. В исследованиях было установлено, что риск рождения детей с низкой массой тела является дозозависимым и, таким образом, может быть минимизирован посредством введения более низких доз ГКС. Дети, рожденные от матерей, которые получали значительные дозы ГКС во время беременности, должны тщательно обследоваться с целью выявления возможных симптомов гипопункции надпочечников. Хотя надпочечниковая недостаточность редко встречается у младенцев, которые подвергались воздействию ГКС до рождения.

Отмечались случаи развития катаракты у новорожденных, матери которых принимали метилпреднизолон во время беременности.

Влияние ГКС на течение и исход родов неизвестно.

Лактация

ГКС проникают в грудное молоко, поэтому при необходимости назначения препарата Метипред грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

У женщин, получающих терапию ГКС, могут наблюдаться нарушения менструального цикла.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Метипред оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В связи с возможностью развития головокружения, нарушения зрения и слабости, при применении препарата Метипред следует соблюдать осторожность лицам, управляющим транспортными средствами и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой двигательной реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко

($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>	оппортунистическая инфекция, инфекция, маскирование инфекции, активизация скрытой инфекции, перитонит*
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	лейкоцитоз
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	реакции гиперчувствительности (анафилактическая и анафилактоидная реакция)
<i>Эндокринные нарушения</i>	синдром «отмены» ГКС, развитие синдрома Иценко-Кушинга, подавление гипоталамо-надпочечниковой системы
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	метаболический ацидоз, задержка натрия, задержка жидкости в организме, повышенное выведения калия из организма и гипокалиемический алкалоз, отрицательный азотистый баланс, обусловленный катаболизмом белков, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, повышенная потребность в инсулине или пероральных гипогликемических средствах у пациентов с сахарным диабетом, липоматоз, повышенный аппетит (может вызывать увеличение массы тела)
<i>Психические нарушения</i>	неадекватное поведение, аффективные нарушения (в том числе, эмоциональная лабильность, депрессия, эйфория, лекарственная зависимость, суицидальные мысли), беспокойство, спутанность сознания, бессонница, раздражительность, психические расстройства, перепады настроения, изменения личности, психотическое поведение, психотические нарушения (в том числе, мания, делирии, галлюцинации и шизофрения (или обострение шизофрении))
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	повышение внутричерепного давления (с отеком диска зрительного нерва (доброкачественная внутричерепная гипертензия)), псевдоопухоль головного мозга, судороги, амнезия, когнитивные расстройства, головокружение, головная боль, эпидуральный липоматоз
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	катаракта, повышение внутриглазного давления с риском повреждения зрительного нерва, экзофтальм, хориоретинопатия, глаукома, истончение роговицы и склеры
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	вертиго
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	хроническая сердечная недостаточность (у предрасположенных пациентов)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	тромбоз, повышение артериального давления, снижение артериального давления, тромбоэмболия легочной артерии
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	икота
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	пептическая язва с возможным прободением и кровотечением, желудочное кровотечение, панкреатит, эзофагит, язвенный эзофагит, перфорация стенки кишечника, вздутие живота, боль в области живота, диарея, диспепсия, тошнота

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	ангионевротический отек, акне, гирсутизм, медленное заживление ран, петехии и экхимозы, истончение и снижение прочности кожи, эритема, гипергидроз, кожный зуд, сыпь, атрофия кожи, стрии, крапивница
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	артралгия, миалгия, «стероидная» миопатия, мышечная слабость, мышечная атрофия, нейропатическая артропатия, остеопороз, остеонекроз, патологические переломы, задержка роста у детей
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	нарушения менструального цикла
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	повышенная утомляемость, слабость, периферические отеки, недомогание
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	повышение содержания кальция в моче, снижение концентрации калия в плазме крови, подавление реакций при проведении кожных проб, снижение толерантности к углеводам, повышение концентрации мочевины в плазме крови. После лечения ГКС наблюдалось повышение активности аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ) и щелочной фосфатазы в плазме крови. Обычно эти изменения незначительны, не связаны с какими-либо клиническими синдромами и обратимы после прекращения лечения.
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	компрессионный перелом позвоночника, асептический эпифизионекроз кортикального слоя костей, разрыв сухожилия, в частности ахиллова сухожилия.

* Основным и тяжелым осложнением при заболеваниях органов ЖКТ (перфорации стенок желудка и кишечника, панкреатите) является перитонит (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический синдром острой передозировки препарата не описан. Сообщения о случаях острой токсичности при передозировке метилпреднизолона крайне редки.

Лечение

Специфического антидота не существует. Частый повторный прием (ежедневно или несколько раз в неделю) в течение длительного времени может привести к развитию синдрома Иценко-Кушинга и других осложнений, характерных для длительной терапии ГКС. Лечение симптоматическое. Метилпреднизолон выводится при диализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: кортикостероиды системного действия; глюкокортикостероиды.

Код АТХ: N02AB04.

Механизм действия

Глюкокортикостероиды (ГКС), проникая через клеточные мембраны, образуют комплексы со специфическими цитоплазматическими рецепторами. Затем эти комплексы проникают в клеточное ядро, связываются с ДНК (хроматином) и стимулируют транскрипцию мРНК и последующий синтез различных ферментов, чем и объясняется эффект ГКС при системном применении. ГКС не только оказывают существенное воздействие на воспалительный процесс и иммунный ответ, но также влияют на углеводный, белковый и жировой обмены. Они также оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему, скелетные мышцы и центральную нервную систему.

Влияние на воспалительный процесс и иммунный ответ

Большинство показаний к применению ГКС обусловлено их противовоспалительными, иммунодепрессивными и противоаллергическими свойствами. Благодаря этим свойствам достигаются следующие терапевтические эффекты:

- уменьшение количества иммуноактивных клеток вблизи очага воспаления;
- уменьшение вазодилатации;
- стабилизация лизосомальных мембран;
- ингибирование фагоцитоза;
- уменьшение продукции простагландинов и родственных им соединений.

Доза, соответствующая 4 мг метилпреднизолона, оказывает такое же противовоспалительное действие, как и 20 мг гидрокортизона.

Метилпреднизолон обладает лишь незначительной минералокортикостероидной активностью (200 мг метилпреднизолона эквивалентны 1 мг дезоксикортикостерона).

Влияние на углеводный и белковый обмен

ГКС оказывают катаболическое действие в отношении белков. Высвобождающиеся аминокислоты превращаются в процессе глюконеогенеза в печени в глюкозу и гликоген. Потребление глюкозы в периферических тканях снижается, что может привести к гипергликемии и глюкозурии, особенно у больных с риском развития сахарного диабета.

Влияние на жировой обмен

ГКС обладают липолитическим действием, которое в первую очередь проявляется в области конечностей. ГКС также оказывают липогенетическое действие, которое наиболее выражено в области грудной клетки, шеи и головы. Все это приводит к перераспределению жировых отложений.

Максимальная фармакологическая активность ГКС проявляется, не на пике концентрации в плазме, а уже после него, следовательно, действие ГКС обусловлено в первую очередь их влиянием на активность ферментов.

Метилпреднизолон является синтетическим ГКС.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Всасывание метилпреднизолона происходит быстро, в основном, в проксимальном отделе тонкой кишки, где оно примерно в 2 раза больше, чем в дистальном отделе. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается приблизительно через 1,5–2,3 ч.

Распределение

Связь метилпреднизолона с белками (альбумином и транскортином) – примерно 40–90 %. Биодоступность метилпреднизолона при приеме внутрь обычно высокая (82–89 %). Кажущийся объем распределения составляет 1,4 л/кг, а его общий клиренс приблизительно составляет от 5 до 6 мл/мин/кг.

Биотрансформация

Метаболизм метилпреднизолона осуществляется в печени и качественно сходен с метаболизмом кортизола. Основные метаболиты – 20 β -гидроксиметилпреднизолон и 20 β -гидрокси-6 α -метилпреднизон. Метаболизм осуществляется преимущественно посредством изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Метилпреднизолон широко распределяется в ткани, проникает через гематоэнцефалический барьер и выделяется в грудное молоко.

Как и многие другие субстраты изофермента CYP3A4, метилпреднизолон может также являться субстратом АТФ-связанных транспортных белков Р-гликопротеина, влияющих на распределение в тканях и взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Элиминация

Метаболиты выводятся, в основном, почками в несвязанной форме, а также в форме глюкуронидов и сульфатов, которые образуются преимущественно в печени и частично – в почках.

Метилпреднизолон, как и другие вещества, метаболизирующиеся посредством изофермента CYP3A4, может также включаться в процесс мембранного транспорта аденозинтрифосфата, что влияет на его распределение в тканях и взаимодействие с другими лекарственными средствами. Метилпреднизолон – ГКС с промежуточной продолжительностью действия. За счет внутриклеточной активности выявляется выраженное различие между периодом полувыведения метилпреднизолона из плазмы крови (от 1,8 ч до 5,2 ч) и периодом полувыведения из организма в целом (примерно 12–36 часов). Фармакотерапевтическое действие сохраняется даже тогда, когда уже концентрация метилпреднизолона в плазме крови не определяется.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика метилпреднизолона линейная и не зависит от метода введения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Желатин

Магния стеарат

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет для препарата, произведенного на площадке: Орион Корпорейшн, Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия.

3 года для препарата, произведенного на площадке: Генсента Илач Санаи ве Тиджарет А.Ш., Турция.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 15 до 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 30 или 100 таблеток в пластиковом (ПЭВП) флаконе с навинчивающейся крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия, из того же материала.

По 10 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

Метипред, 4 мг, таблетки

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

По 1, 2, 3 или 5 контурных ячейковых упаковок (блистеров) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

Метипред, 16 мг, таблетки

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Не все виды упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ФИНН ФАРМА»

Адрес: 119234, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Раменки, тер Ленинские Горы, д. 1, стр. 77

Телефон: +7 (495) 795 45 60

Адрес электронной почты: info@finnpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ФАРМАКОР ПРОДАКШН»

Адрес: 197375, г. Санкт-Петербург, ул. Репищева, д. 14, корп. 5, офис 247

Телефон: +7 (812) 677–89–82

Адрес электронной почты: safety@pharmprod.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Метипред доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).