

Инструкция по медицинскому применению

Торговое название препарата: Слдерон

Действующее вещество (МНН): метилпреднизолон

Лекарственная форма: лиофилизат, для приготовления раствора для инъекций

Состав:

Один флакон содержит:

активное вещество: метилпреднизолон натрия сукцинат экв. Метилпреднизолону - 500 мг;

вспомогательные вещества: одноосновный моногидрат фосфата натрия, двухосновный безводный фосфат натрия (предварительно лиофилированная смесь);

растворитель (бактериостатическая вода для инъекций ВМ): бензиловый спирт, вода для инъекции.

Фармакологическая группа: Гормональное средство (глюкокортикоид).

Код АТХ: H02AB04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Метилпреднизолон - синтетический глюкокортикостероидный препарат. Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное действие, повышает чувствительность бета-адренорецепторов к эндогенным катехоламинам.

Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами (рецепторы для глюкокортикостероидов (ГКС) есть во всех тканях, особенно их много в печени) с образованием комплекса, индуцирующего образование белков (в т.ч. ферментов, регулирующих в клетках жизненно важные процессы.)

Белковый обмен: уменьшает количество глобулинов в плазме, повышает синтез альбуминов в печени и почках (с повышением коэффициента альбумин/глобулин), снижает синтез и усиливает катаболизм белка в мышечной ткани.

Липидный обмен: повышает синтез высших жирных кислот и триглицеридов, перераспределяет жир (накопление жира происходит преимущественно в области плечевого пояса, лица, живота), приводит к развитию гиперхолестеремии.

Углеводный обмен: увеличивает абсорбцию углеводов из желудочно-кишечного тракта; повышает активность глюкозо-6-фосфатазы (повышение поступления глюкозы из печени в кровь); увеличивает активность фосфонолипидаткарбоксилазы и синтез аминотрансфераз (активация глюконеогенеза); способствует развитию гипергликемии.

Водно-электролитный обмен: снижает натрий и воду в организме, стимулирует выведение калия (минералокортикоидная активность), снижает абсорбцию кальция из желудочно-кишечного тракта, снижает минерализацию костной ткани.

Противовоспалительный эффект связан с угнетением высвобождения эозинофилов и тучными клетками медиаторов воспаления; индуцированием образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; с уменьшением проницаемости капилляров; стабилизацией клеточных мембран (особенно липосомальных) и мембран органелл. Действует на все этапы воспалительного процесса: ингибирует синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты (липокортин угнетает фосфолипазу A2, подавляет либерацию арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др.), синтез «провоспалительных цитокинов» (интерлейдин 1, фактор некроза опухоли альфа и др.); повышает устойчивость клеточной мембраны к действию различных повреждающих факторов.

Иммунодепрессивный эффект обусловлен вызываемой инволюцией лимфоидной ткани, угнетением пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов), подавлением миграции В-клеток и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина-1, 2; гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов и снижением образования антител.

Противаллергический эффект развивается в результате снижения синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов гистамина и др. биологически активных веществ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток; подавления развития лимфоидной и соединительной ткани, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антигенобразования, изменения иммунного ответа организма.

При obstructивных заболеваниях дыхательных путей действие обусловлено, главным образом, торможением воспалительных процессов, предупреждением или уменьшением выраженности отека слизистых оболочек, снижением эозинофильной инфильтрации подслизистого слоя эпителия бронхов и отложения в слизистой бронхов циркулирующих иммунных комплексов, а также торможением эрозирования и десквамации слизистых. Повышает чувствительность бета-адренорецепторов бронхов мелкого и среднего калибра к эндогенным катехоламинам и экзогенным симпатомиметикам, снижает вязкость слизи за счет уменьшения ее продукции.

Подавляет синтез и секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и вторично - синтез эндогенных ГКС.

Тормозит соединительнотканые реакции в ходе воспалительного процесса и снижает возможность образования рубцовой ткани.

Фармакокинетика

При внутримышечном введении всасывание - полное и достаточно быстрое. Биодоступность при внутримышечном введении - 89%.

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (С_{max}) при внутримышечном введении - 0,5-1 час. С_{max} после внутривенного введения в дозе 30 мг/кг в течение 20 минут, или внутривенного капельного введения в дозе 1 г в течение 30-60 минут, достигает 20 мкг/мл. После внутримышечного введения 40 мг примерно через 2 часа достигается С_{max}, составляющая 34 мкг/мл.

Связь с белками плазмы - 77% независимо от введенной дозы (связывается только с альбумином).

Период полувыведения из плазмы крови при парентеральном введении - 2,3-4 часа и, вероятно, не зависит от пути введения. За счет внутриклеточной активности выявляется выраженное различие между периодом полувыведения метилпреднизолон из плазмы крови и периодом полувыведения из организма в целом (примерно 12-36 часов).

Фармакотерапевтическое действие сохраняется даже тогда, когда уже не определяется уровень препарата в крови. Метаболизируется преимущественно в печени, метаболиты (11-кето и 20-оксисоединения) не обладают ГКС-активностью и выводятся преимущественно почками (около 85% введенной дозы обнаруживается в течение 24 часа в моче, и около 10% - в кале). Проникает через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер. Метаболиты обнаруживаются в материнском молоке.

Показания к применению

Препарат Слдерон применяется при заболеваниях, требующих применения глюкокортикоидной терапии:

• Дерматологические заболевания;

• Аллергические реакции;

• Бронхиальная астма;

• Тяжелый сезонный и круглогодичный аллергический ринит;

• Ангионевротический отек;

• Анафилаксия.

• Заболевания желудочно-кишечного тракта.

• Язвенный колит;

• Болезнь Крона.

• Респираторные заболевания;

• Аспирация желудочного содержимого;

• Фульминантный или диссеминированный туберкулез легких (применяется вместе с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией);

• Неврологические расстройства;

• Отек головного мозга, обусловленный первичной или метастатической опухолью, и/или связанный с хирургической или лучевой терапией;

• Обострение рассеянного склероза стихающий/ рецидивирующий.

• Другие показания к применению:

• Туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе блока (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией);

• Трансплантация органов.

Способ применения и дозы

Препарат Слдерон можно вводить в виде в/в или в/м инъекции, или в виде в/в инфузии, но при неотложных состояниях начинать лечение предпочтительно с в/в инъекции.

При тяжелых острых состояниях могут потребоваться более высокие дозы. Начальную дозу, не превышающую 250 мг, следует вводить в/в в течение не менее 5 мин, дозы свыше 250 мг вводят в течение не менее 30 мин.

Для введения в виде внутривенной (или внутримышечной) инъекции сначала готовят соответствующий раствор путем добавления воды для инъекций шприцем во флакон с порошком. Полученный раствор проверяют визуально на наличие взвешенных частиц и изменения цвета.

Для инфузии сначала приготовленный раствор может быть разведен с помощью 5% раствора глюкозы, изотонического физиологического раствора или 0,9% раствора глюкозы в изотоническом физиологическом растворе.

Взрослые:

Начальная доза составляет от 10 до 500 мг в зависимости от клинического состояния пациента и вида заболевания.

При лечении отторжения трансплантата после трансплантации может потребоваться доза до 1 г / день.

Дети:

Для режима высокой дозы для показаний, таких как гематологические, ревматические, почечные и кожные заболевания, рекомендуется доза 30 мг / кг в сутки до 1 г в сутки. Это дозирование может повторяться в течение трех последовательных циклов ежедневно или через день. Для лечения отторжения трансплантата после трансплантации рекомендуемая доза составляет 10-20 мг/кг в сутки в течение 3 дней до максимальной дозы 1 г в сутки. Для лечения астматических состояний рекомендуемая доза составляет от 1 до 4 мг/кг в сутки в течение 1-3 дней.

Пациенты пожилого возраста:

У пожилых метилпреднизолон в основном используется в острых кратковременных условиях. Нет информации, что коррективная доза необходима пожилым пациентам.

Рекомендуемые схемы терапии взрослым:

Анафилактические реакции следует вводить в качестве первого адреналина или норадrenalина для немедленного гемодинамического эффекта с последующей внутривенной инъекцией препарата Слдерон с другими принятыми процедурами.

В чувствительных реакциях метилпреднизолон способен оказывать облегчение от симптомов в диапазоне от получаса до двух часов.

Пациентам с *Астматическим статусом* препарат Слдерон можно вводить внутривенно в дозе 40 мг в зависимости от состояния пациента. У некоторых пациентов с астмой может быть предпочтительнее вводить препарат внутривенно капельно в течение нескольких часов.

При отторжении трансплантата после трансплантации может потребоваться доза до 1 г в сутки. Обычно для острого отторжения используется от 500 мг до 1 г препарата. Лечение в этих дозах должно быть ограничено от 48 до 72 часов, пока пациент не стабилизируется.

Отек мозга:

Введение кортикостероидов используется для ограничения отека в мозгу. Это необходимо при лечении большинства опухолей головного мозга.

У пациентов с опухолями, вызванными отеком, важно уменьшить дозу кортикостероида, чтобы предотвратить повторное увеличение внутричерепного давления. Если отек головного мозга возникает при уменьшении дозы (внутричерепное кровотечение исключено), возобновите более высокие и более частые дозы парентерально. Пациенты с некоторыми злокачественными заболеваниями должны оставаться на пероральной терапии кортикостероидами в течение нескольких месяцев или даже на всю жизнь. Подобные или более высокие дозы могут быть полезны при контроле отеков во время облучения.

Нике приведена таблица дозировки для лечения отека при опухоли головного мозга

График А	Доза (мг)	Путь введения	Промежуток времени в часах	Продолжительность
Предоперационная:	20	ВМ	3-6	
В течение операции:	от 20 до 40	ВМ	ежечасно	
Послеоперационный:	20	ВМ	3	24 часа
	16	ВМ	3	24 часа
	12	ВМ	3	24 часа
	8	ВМ	3	24 часа
	4	ВМ	3	24 часа
	4	ВМ	6	24 часа
	4	ВМ	12	24 часа
График Б	Доза (мг)	Путь введения	Промежуток времени в часах	Продолжительность
Предоперационная:	40	ВМ	6	2-3
Послеоперационный:	40	ВМ	6	3-5
	20	орально	6	1
	12	орально	6	1
	8	орально	8	1
	4	орально	12	1
	4	орально	12	1

Стараться закончить терапию в течение 10 дней.

При лечении острых обострений рассеянного склероза у взрослых, рекомендуемая доза составляет 1000 мг в день в течение 3-х дней. Препарат Слдерон следует вводить в виде внутривенной инфузии в течение как минимум 30 минут.

При других показаниях

Начальная доза составляет от 10 до 500 мг в зависимости от клинического состояния пациента и вида заболевания. Большие дозы могут потребоваться в случае кратковременного лечения тяжелых острых состояний. Начальную дозу до 250 мг внутримышечно нужно вводить внутривенно в течение по меньшей мере 5 минут, а дозы, которые превышают 250 мг, следует вводить в течение по крайней мере 30 минут.

Следующие дозы можно вводить внутривенно или внутримышечно с интервалами, которые зависят от ответа пациента и его клинического состояния. Терапия кортикостероидами применяется в качестве вспомогательной и не заменяет традиционную терапию.

Побочные действия

Частота развития и выраженность побочных эффектов зависит от длительности применения, величины используемой дозы и возможности соблюдения циркадного ритма назначения препарата Слдерон.

При применении препарата могут отмечаться:

Со стороны эндокринной системы: снижение толерантности к глюкозе, стероидный сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга (лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение артериального давления, дисменорея, аменорея, мышечная слабость, стрии), задержка полового развития у детей.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, панкреатит, стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения и перфорация стенки желудочно-кишечного тракта, повышение или снижение аппетита, нарушение пищеварения, метеоризм, икота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, брадикардия (вплоть до остановки сердца); развитие (у предрасположенных пациентов) или усиление выраженности сердечной недостаточности, изменения на электрокардиограмме, характерные для гипокалиемии, повышение артериального давления, гиперкоагуляция, тромбозы. У больных с острым и подострым инфарктом миокарда - распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Со стороны нервной системы: депрессия, дезориентация, эйфория, галлюцинации, маниакально-депрессивный психоз, вертего, паранойя, повышение внутричерепного давления, нервозность или беспокойство, бессонница, головокружение, дисперсия, псевдоопухоль мозжечка, головная боль, судороги.

Со стороны органов чувств: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления с возможным повреждением зрительного нерва, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибовых или вирусных инфекций глаз, трофические изменения роговицы, экзофтальм, внезапная потеря зрения (при парентеральном введении в области головы, шеи, носовых раковин, кожи головы возможно отложение кристаллов препарата в сосудах глаза).

Со стороны обмена веществ: повышенное выведение кальция, повышение массы тела, отрицательный азотистый баланс (повышенный распад белков), повышенная потливость.

Обусловленные минералокортикоидной активностью: задержка жидкости и натрия (периферические отеки), гипернатриемия, гипокалиемический синдром (гипокалиемия, аритмия, миалгия или спазм мышц, необычная слабость и утомляемость).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), остеопороз (очень редко - патологические переломы костей, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости), разрыв сухожильных мышц, стероидная миопатия, снижение мышечной массы (атрофия).

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: замедленное заживление ран, петехии, экхимозы, истончение кожи, гипер- или гипопигментация, стероидные угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, анафилактический шок, местные аллергические реакции. Местные при парентеральной введении: жжение, онемение, боль, покалывание в месте введения, инфекции в месте введения, редко - некроз окружающих тканей, образование рубцов в месте инъекции; атрофия кожи и подкожной клетчатки при внутримышечном введении (особенно опасно введение в дельтовидную мышцу).

Прочие: развитие или обострение инфекций (появление этого побочного эффекта способствует совместно применяемым иммунодепрессантами и вакцинация), лейкоцитозия, синдром «отмены», «приливы» крови к голове.

Противопоказания

- язва желудка и 12 ти перстной кишки;

- остеопороз;

- системные грибковые инфекции;

- инфекционные заболевания. Не рекомендуется применять препарат у больных с острым и подострым инфарктом миокарда, так как применение глюкокортикоидов у них может привести к распространению очага некроза, замедлению формирования рубцовой ткани и вследствие этого, - к разрыву сердечной мышцы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метилпреднизолон рекомендуется вводить отдельно от других препаратов (внутривенно болюсно, либо через др. капельницу, как второй раствор). Одновременное назначение метилпреднизолонa с:

• индукторами («фенечных») микросомальных ферментов (фенобарбитал, рифампицин, феноитазин, теофиллин, рифампицин, этеронин) приводит к снижению его концентрации (увеличение скорости метаболизма);

• диуретиками (особенно «тиазидными» и ингибиторами карбоангидразы) и амфотерицином В - может привести к усилению выведения из организма калия и увеличению риска развития сердечной недостаточности; ингибиторы карбоангидразы и «петлевые» диуретики могут увеличивать риск развития остеопороза;

• с натрийсодержащими препаратами - к развитию отеков и повышению артериального давления;

• сердечными гликозидами - ухудшается их переносимость и повышается вероятность развития желудочковой экстрасистолии (из-за вызываемой гипокалиемии);

• непрямыми антикоагулянтами - ослабляет (реже усиливает) их действие (требуется коррекция дозы);

• антикоагулянтами и тромболитиками - повышается риск развития кровотечениями из язв в желудочно-кишечном тракте;

• этанолом и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) - увеличивается риск возникновения эрозивно-язвенных поражений в желудочно-кишечном тракте и развития кровотечений (в комбинации с НПВП при лечении артрита возможно снижение дозы глюкокортикоидов из-за суммации терапевтического эффекта);

• изометацином - увеличивает риск развития побочных эффектов метилпреднизолонa (вытеснение изометацином метилпреднизолонa из связи с альбумином);

• парацетамолом - возрастает риск развития гепатотоксичности (индукция печеночных ферментов и образования токсичного метаболита парацетамола);

• ацетилсалициловой кислотой - ускоряет ее выведение и снижает концентрацию в крови (при отмене метилпреднизолонa уровень салицилатов в крови увеличивается и возрастает риск развития побочных явлений);

• инсулином и пероральными гипогликемическими препаратами, гипотензивными средствами - уменьшается их эффективность;

• витамином D - снижается его влияние на всасывание кальция в кишечнике;

• соматотропным гормоном - снижает эффективность последнего, а с празиквантелом - его концентрации;

• М-холиноблокаторами (включая антигистаминные препараты и трициклические антидепрессанты) и нитратами - способствует повышению внутриглазного давления;

• изониазидом и мексилетином - увеличивает их метаболизм (особенно у «медленных» ацетиляторов), что приводит к снижению их плазменных концентраций. АКТГ усиливает действие метилпреднизолонa.

Эргокальциферол и паратормон препятствуют развитию остеопатии, вызываемой метилпреднизолонem. Циклоспорин и этаноназол, замедляя метаболизм метилпреднизолонa, могут в ряде случаев увеличивать его токсичность. Одновременно назначение андрогенов и стероидных анаболических препаратов с метилпреднизолонem способствует развитию периферических отеков и гирсутизму, появлению угрей.

Эстрогены и плоральные гормоны, стимулирующие контрацептивы снижают клиренс метилпреднизолонa, что может сопровождаться усилением выраженности его действия.

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

При одновременном применении с живыми противовирусными вакцинами и на фоне других видов иммунизаций увеличивает риск активации вирусов и развития инфекций.

Иммунодепрессанты повышают риск развития инфекций и лимфомы или других лимфолипролиферативных нарушений, связанных с вирусом Эпштейна-Барра.

Антипсихотические средства (нейролептики) и азатиоприн повышают риск развития катаракты при назначении метилпреднизолонa.

Одновременное назначение антацидов снижает всасывание метилпреднизолонa.

При одновременном применении с антигипертензивными препаратами снижается, а с тиреоидными гормонами - повышается клиренс метилпреднизолонa.

Особые указания

- Поскольку осложнения на основании анализа соотношения риск/польза принимаются дозы и длительности лечения, то в каждом конкретном случае при назначении препарата Слдерон врач должен учитывать необходимость такого лечения, а также определять длительность лечения и частоту приема.

- С целью лучшего контроля состояния пациента следует применять наименьшую дозу препарата Слдерон. При достижении эффекта при возможности следует постепенно уменьшать дозу до поддерживающей или прекратить лечение.

- В виду опасности развития аритмии, применение препарата Слдерон в высоких дозах следует проводить в условиях стационара, оснащенного необходимым оборудованием (электрокардиографом, дефибриллятором).

- При наступлении длительной спонтанной ремиссии лечение следует прекратить.

- При длительном лечении пациенту следует проходить регулярное обследование (рентгенография органов грудной клетки, концентрация глюкозы в плазме крови через 2 часа после еды, общий анализ мочи, артериальное давление, контроль массы тела, желательное проведение рентгенологического или эндоскопического обследования при наличии в анамнезе язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта).

- Следует тщательно контролировать рост и развитие детей, находящихся на длительной терапии препаратом Слдерон. Задержка роста может наблюдаться у детей, получающих длительную ежедневную разделенную на несколько доз терапию. Такую терапию следует применять только в самых срочных случаях. Применение препарата через день может уменьшить риск развития побочного эффекта или позволит избежать его вовсе.

- Больные, получающие препараты, подавляющие иммунную систему более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые лица. Например, ветряная оспа и корь могут иметь более тяжелое течение, вплоть до летального исхода у иммунизированных детей или у взрослых, получающих препарат Слдерон.

- На фоне терапии препаратом Слдерон может увеличиваться восприимчивость к инфекциям, некоторые инфекции могут протекать в стертой форме, кроме того, могут развиваться новые инфекции. Кроме того, снижается способность организма к локализации инфекционного процесса.

- Больные, получающие лечение препаратом Слдерон в дозах, оказывающих иммунодепрессивное действие, противопоказано введение живых или живых ослабленных вакцин, но можно вводить убитые или инактивированные вакцины, однако реакция на введение таких вакцин может быть снижена или даже отсутствовать. Больным, получающим лечение препаратом Слдерон в дозах, не оказывающих иммунодепрессивного действия, по соответствующим показаниям может проводиться активная иммунизация.

- Применение препарата Слдерон при активном туберкулезе следует ограничить случаями молниеносного и диссеминированного туберкулеза, когда препарат Слдерон применяется для лечения заболевания в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией.

- Поскольку у больных, получающих парентеральную терапию метилпреднизолонem, в редких случаях возможно развитие кожных реакций и анафилактических/анафилактикоидных реакций, перед введением препарата следует предпринять соответствующие профилактические мероприятия, особенно, если у одного больного в анамнезе отмечались аллергические реакции на какие-либо лекарственные препараты.

- При применении препарата Слдерон в терапевтических дозах в течение длительного периода может развиваться супрессия ГГН системы (вторичная недостаточность коры надпочечников). Степень и длительность недостаточности коры надпочечников индивидуальны у каждого пациента и зависят от дозы, частоты применения, времени приема и длительности терапии. Выраженность данного эффекта можно уменьшить с помощью применения препарата через день либо постепенным снижением дозы. Этот тип относительной недостаточности может продолжаться в течение нескольких месяцев после окончания лечения, поэтому при любых стрессовых ситуациях в этот период следует вновь назначить препарат Слдерон.

- Развитие острой надпочечниковой недостаточности, приводящей к летальному исходу, возможно при резкой отмене метилпреднизолонa.

- Синдром «отмены», по-видимому не относящийся к надпочечниковой недостаточности, также может возникнуть вследствие резкой отмены препарата Слдерон. 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 артериального