МИНЗДРАВ РОССИИ
090622
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕТИПРЕД

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Метипред

Международное непатентованное наименование: Метилпреднизолон

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Состав

В 1 флаконе содержится:

Действующее вещество: метилпреднизолона натрия сукцинат в перерасчете на метилпреднизолон - 250 мг;

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид 12,5 мг.

Растворитель - вода для инъекций 4 мл.

Описание

Лиофилизированный порошок белого или слегка желтоватого цвета, гигроскопичный.

Растворитель (вода для инъекций) - прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: глюкокортикостероид.

Код АТХ: H02AB04

Фармакологические свойства

Препарат представляет собой инъекционную форму метилпреднизолона, синтетического глюкокортикостероида (ГКС), для внутримышечного (в/м) и внутривенного (в/в) введения.

Фармакодинамика

Метилпреднизолон проникает через клеточные мембраны и образует 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 метилпреднизолона при системном применении. Метилпреднизолон не только оказывает существенное воздействие на воспалительный процесс и иммунный ответ, но также влияет на углеводный,

белковый и жировой обмен. Кроме того, он влияет на сердечно-сосудистую систему, скелетные мышцы и центральную нервную систему.

Большинство показаний к применению метилпреднизолона обусловлено его 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.

Метилпреднизолон обладает сильным противовоспалительным действием, причем его активность превышает таковую преднизолона, а способность вызывать задержку воды и ионов натрия понижена по сравнению с преднизолоном.

Метаболизм и механизм противовоспалительного действия метилпреднизолона натрия сукцината сходны с таковыми для метилпреднизолона. При парентеральном введении эквивалентных количеств биологическая активность обоих соединений одинакова. При в/в введении соотношение активности метилпреднизолона натрия сукцината и гидрокортизона натрия сукцината, рассчитанное по уменьшению числа эозинофилов, составляет не менее 4:1. Это хорошо коррелирует с данными по относительной активности метилпреднизолона и гидрокортизона при пероральном введении. Доза в 4 мг метилпреднизолона оказывает такое же глюкокортикостероидное (противовоспалительное) действие, как и 20 мг гидрокортизона. Метилпреднизолон обладает лишь незначительной минералокортикостероидной активностью (200 мг метилпреднизолона эквивалентны 1 мг дезоксикортикостерона).

Метилпреднизолон обладает липолитической активностью, преимущественно распространяющейся на жировую клетчатку конечностей. Кроме того, метилпреднизолон проявляет липогенный эффект, который больше всего затрагивает область грудной клетки, шеи и головы. Все это приводит к перераспределению жирового депо в организме пациента. Метилпреднизолон оказывает 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 пациентов с риском развития сахарного диабета.

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

Фармакокинетика

При любом способе введения метилпреднизолона натрия сукцинат в значительной степени быстро гидролизуется под действием холинэстераз с образованием активной формы – свободного метилпреднизолона. После в/в инфузии 30 мг/кг в течение 20 мин, или 1 г в течение 30-60 мин примерно через 15 мин достигается пик концентрации метилпреднизолона в плазме крови (около 20 мкг/мл). Спустя примерно 25 мин после в/в болюсного введения 40 мг метилпреднизолона достигается пик его концентрации в плазме крови, равный 42-47 мкг/100 мл. При в/м введении 40 мг через 120 мин достигается концентрация метилпреднизолона в плазме крови, равная 34 мкг/100 мл. При в/м введении достигается более низкое пиковое значение, чем при в/в введении. Средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1 ч после в/м введения 40 мг метилпреднизолона натрия сукцината и составляет 454 нг/мл. Через 12 ч концентрация метилпреднизолона в плазме крови снижается до 31,9 нг/мл, а через 18 ч – метилпреднизолон в крови не обнаруживается. Сравнение площадей под кривой «концентрация-время» указывает на одинаковую эффективность действия при в/в и в/м введении эквивалентных доз метилпреднизолона натрия сукцината.

После в/м введения препарат присутствует в плазме крови в течение более длительного периода, чем после в/в введения, если введено эквивалентное количество метилпреднизолона. Принимая во внимание механизм действия метилпреднизолона, можно считать, что эти различия имеют минимальное клиническое значение.

Клинический эффект обычно наблюдается через 4-6 ч после введения. При лечении бронхиальной астмы первые положительные результаты выявляются уже через 1-2 ч.

Фармакотерапевтическое действие сохраняется даже тогда, когда концентрация метилпреднизолона в плазме крови уже не определяется. Длительность противовоспалительной активности метилпреднизолона примерно равна длительности подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы.

Распределение. Метилпреднизолон активно распределяется в ткани организма, проходит через гематоэнцефалический барьер и проникает в грудное молоко. Объем распределения равен приблизительно 1,4 мл/кг. Связь метилпреднизолона с белками плазмы крови (альбумином и кортикостероид-связывающим глобулином) – примерно 40-90 %.

Метаболизм метилпреднизолона осуществляется в печени, преимущественно с помощью изофермента CYP3A4, и этот процесс качественно сходен с метаболизмом кортизола. Основными метаболитами являются 20β-гидроксиметилпреднизолон и 20β-гидрокси-6α-метилпреднизолон.

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.

Метилпреднизолон является субстратом изофермента CYP3A4. Изофермент CYP3A4 является основным изоферментом в наиболее распространенном подсемействе изоферментов CYP в печени взрослого человека. Этот изофермент катализирует бета-гидроксилирование стероидов – основной этап I фазы метаболизма как эндогенных, так и синтетических ГКС. Многие другие соединения также являются субстратами изофермента CYP3A4, некоторые из них (также как и другие препараты) влияют на метаболизм метилпреднизолона с помощью индукции или ингибирования изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение. Период полувыведения ($T_{½}$) метилпреднизолона натрия сукцината из плазмы крови составляет 2,3-4 ч и, вероятно, не зависит от пути введения. Общий клиренс 5-6 мл/мин/кг. Метилпреднизолон - ГКС с промежуточной продолжительностью действия. Его $T_{½}$ из организма человека составляет 12-36 часов. За счет внутриклеточной активности выявляется выраженное различие между $T_{½}$ метилпреднизолона из плазмы крови и $T_{½}$ из организма в целом. Метаболиты выводятся в основном почками, как в несвязанной форме, так и в форме глюкуронидов и сульфатов, которые образуются преимущественно в печени и частично – в почках. После в/в введения метилпреднизолона, меченного углеродом ^{14}C, 75 % общей радиоактивности выводится почками в течение 96 ч, 9 % выводится через кишечник в течение 5 дней и 20 % обнаруживается в желчи.

Показания к применению

1. ***Эндокринные заболевания***
   - Первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность (при необходимости в сочетании с минералокортикостероидами, особенно в педиатрической практике).
   - Острая надпочечниковая недостаточность (может возникнуть необходимость в добавлении минералокортикостероидов).
   - Шок, являющийся следствием надпочечниковой недостаточности, или шок, при неэффективности симптоматической терапии, когда возможно наличие надпочечниковой недостаточности (если минералокортикостероидное действие нежелательно).

- В предоперационном периоде, в случае тяжелой травмы или тяжелого заболевания, у пациентов с установленной или подозреваемой надпочечниковой недостаточностью.
- Врожденная гиперплазия надпочечников.
- Подострый тиреоидит.
- Гиперкальциемия на фоне онкологического заболевания.

2. Ревматические заболевания (в качестве дополнительной терапии кратковременно для выведения из острого состояния или при обострении)

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

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

- Системная красная волчанка (и волчаночный нефрит).
- Острый ревмокардит.
- Системный дерматомиозит (полимиозит).
- Нодозный периартериит.
- Синдром Гудпасчера.

4. Кожные болезни

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

5. ***Аллергические состояния (в случае тяжелых или инвалидизирующих состояний, при которых неэффективна обычная терапия)***

- Бронхиальная астма.
- Контактный дерматит.
- Атопический дерматит.
- Сывороточная болезнь.
- Сезонные или круглогодичные аллергические риниты.
- Реакции повышенной чувствительности к лекарственным средствам.
- Посттрансфузионные реакции типа крапивницы.
- Острый неинфекционный отек гортани.

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

- Глазная форма *Herpes zoster*.
- Ирит и иридоциклит.
- Хориоретинит.
- Диффузный задний увеит и хориоидит.
- Неврит зрительного нерва.
- Симпатическая офтальмия.
- Воспаление переднего сегмента.
- Аллергический конъюнктивит.
- Аллергические краевые язвы роговицы.
- Кератит.

7. ***Заболевания желудочно-кишечного тракта (для выведения пациента из критического состояния)***

- Язвенный колит.
- Регионарный энтерит.

8. ***Болезни дыхательных путей***

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

9. ***Гематологические заболевания***

- Приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия.

- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых (только в/в введение; в/м введение противопоказано).
- Вторичная тромбоцитопения у взрослых.
- Эритробластопения (эритроцитарная анемия).
- Врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.

10. Онкологические заболевания (в качестве паллиативной терапии)

- Лейкозы и лимфомы у взрослых.
- Острые лейкозы у детей.
- Для улучшения качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями в терминальной стадии.

11. Отечный синдром

- Для стимуляции диуреза и достижения ремиссии протеинурии у пациентов с нефротическим синдромом без уремии.

12. Нервная система

- Отек головного мозга, обусловленный опухолью – первичной или метастатической, и/или связанный с хирургической или лучевой терапией.
- Обострение рассеянного склероза.
- Острые травматические повреждения спинного мозга. Лечение следует начинать в первые 8 часов после происшедшей травмы.

13. 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.
- Трансплантация органов.
- Профилактика тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией по поводу онкологических заболеваний.

Применение у детей

Применение препарата у детей в период роста возможно только по абсолютным показаниям и при особо тщательном наблюдении лечащего врача.

Противопоказания

- Системные микозы.
- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата в анамнезе.
- Введение препарата интратекально.
- Введение препарата эпидурально.

- Повреждение головного мозга вследствие черепно-мозговой травмы.
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (при внутримышечном применении препарата).
- Одновременное применение живых или ослабленных вакцин с иммуносупрессивными дозами препарата Метипред.
- Период грудного вскармливания.

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

С осторожностью

Язвенный колит, если существует угроза перфорации, абсцесса или другой гнойной инфекции; дивертикулит; при наличии свежих кишечных анастомозов; активная или латентная пептическая язва, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, ветряная оспа, корь, стронгилоидоз, активный или латентный туберкулез, опоясывающий лишай; почечная недостаточность, вторичная недостаточность коры надпочечников; артериальная гипертензия; остеопороз, миастения gravis; гипотиреоз, сахарный диабет; судорожный синдром; аллергические реакции (бронхоспазм) в анамнезе на введение метилпреднизолона; острый психоз; глаукома; у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в настоящее время или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений.

Следует избегать применения препарата у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью препарат Метипред следует применять с осторожностью и только в случае абсолютной необходимости.

У пациентов с поражением глаз, вызванным вирусом простого герпеса, препарат Метипред также следует применять с осторожностью, поскольку это может привести к перфорации роговицы.

Препарат следует применять с осторожностью у пожилых пациентов в связи с повышенной опасностью развития остеопороза и артериальной гипертензии.

У детей (особенно в случае длительной терапии) препарат Метипред необходимо применять с осторожностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В ряде исследований на животных показано, что введение высоких доз метилпреднизолона самкам может приводить к возникновению пороков развития у плода. Однако, в ряде клинических исследований показано, что применение метилпреднизолона во время беременности, по-видимому, не вызывает врожденных аномалий. Так как адекватные исследования применения метилпреднизолона натрия сукцината у человека не проводились, этот препарат следует применять во время беременности только после тщательной оценки соотношения польза-риск для матери и плода. В случае отмены препарата во время беременности после длительной терапии, необходимо постепенно снизить дозу. Метилпреднизолон легко проникает через плаценту. В одном ретроспективном исследовании выявлено увеличение случаев рождения детей с низкой массой тела у матерей, получавших метилпреднизолон. Риск рождения детей с низкой массой тела у людей зависит от дозы препарата и может быть минимизирован с помощью снижения дозы. Дети, рожденные от матерей, которые получали высокие дозы метилпреднизолона во время беременности, должны тщательно обследоваться с целью выявления возможных симптомов гипофункции надпочечников. Хотя надпочечниковая недостаточность редко встречается у новорожденных, матери которых получали ГКС во время беременности.

Влияние метилпреднизолона на течение и исход родов неизвестно.

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

Метилпреднизолон проникает в грудное молоко в количествах, которые могут вызвать задержку роста и взаимодействие с эндогенными ГКС, поэтому при необходимости назначения препарата Метипред в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат Метипред 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. Детям следует вводить более низкие дозы (но не менее 0,5 мг/кг/сутки), однако, при выборе дозы в первую очередь учитывают тяжесть состояния и реакцию пациента на терапию, а не возраст и массу тела.

В качестве дополнительной терапии при угрожающих жизни состояниях: 30 мг/кг массы тела в/в в течение не менее 30 мин. Введение этой дозы можно повторять каждые 4-6 ч в течение не более 48 ч.

Пульс-терапия при лечении заболеваний, при которых эффективна терапия ГКС, при обострениях заболевания и/или при неэффективности стандартной терапии.

Рекомендуемые схемы терапии:	
Ревматоидный артрит:	1 г/сут в/в в течение 1, 2, 3 или 4 дней или 1 г/месяц в/в в течение 6 месяцев. В связи с тем, что высокие дозы ГКС могут вызывать нарушения сердечного ритма, такого рода терапию допускается проводить исключительно в условиях стационара, располагающего электрокардиографом и дефибриллятором. Режим дозирования предполагает введение препарата как минимум в течение 30 минут с возможным повторным введением в отсутствие улучшения состояния в течение недели после терапии или по показаниям в связи с состоянием здоровья пациента.
Системная красная волчанка:	1 г/сутки в/в в течение 3 дней
Рассеянный склероз:	500 мг/сут или 1 г/сутки в/в в течение 3 или 5 дней
Отечные состояния, например, гломерулонефрит, волчаночный нефрит:	30 мг/кг в/в через день в течение 4 дней или 1 г/сутки в/в в течение 3, 5 или 7 дней

Указанные выше дозы следует вводить в течение не менее 30 мин, и введение можно повторить, если в течение недели после проведения лечения не было достигнуто улучшения, или если этого требует состояние пациента.

Онкологические заболевания в терминальной стадии – для улучшения качества жизни: 125 мг/сутки в/в ежедневно в течение до 8 недель.

Профилактика тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией по поводу онкологических заболеваний. При химиотерапии препаратами, обладающими незначительным или средневыраженным рвотным действием, вводят 250 мг в/в в течение не менее 5 мин за 1 ч до введения химиотерапевтического препарата, в начале химиотерапии, а также после ее окончания. Для усиления эффекта с первой дозой препарата Метипред можно вводить препараты хлорфенотиазина. При химиотерапии препаратами, обладающими выраженным рвотным действием, вводят 250 мг в/в в течение не менее 5 мин в сочетании с соответствующими дозами метоклопрамида или бутирофенона за 1 ч до введения химиотерапевтического препарата, затем по 250 мг в/в в начале химиотерапии и после ее окончания.

Острые травматические повреждения спинного мозга.

Лечение необходимо начинать в первые 8 ч после травмы. Рекомендуется в/в болюсное введение в течение 15 минут в дозе 30 мг/кг массы тела, затем сделать перерыв на 45 мин, а потом проводить непрерывную инфузию в дозе 5,4 мг/кг/ч в течение 23 ч (если лечение начато в первые 3 ч после травмы) или 47 ч (если лечение начато в первые 3-8 ч после травмы). Препарат следует вводить при помощи инфузионного насоса – в/в в другую инъекционную область (то есть не в ту вену, куда препарат вводился болюсно).

При других показаниях начальная доза составляет 10-500 мг в/в в зависимости от характера заболевания. Для краткосрочной терапии тяжелых состояний (таких как бронхиальная астма, сывороточная болезнь, посттрансфузионные реакции типа крапивницы или обострение рассеянного склероза) 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. Последующие дозы вводят в/в или в/м, при этом длительность интервалов между введениями зависит от реакции пациента на терапию и от его клинического состояния.

Введение высокой дозы метилпреднизолона (более 500 мг) в течение менее 10 минут может вызвать аритмию, коллапс и остановку сердца; терапия ГКС является адъювантной, она не заменяет стандартную терапию; при терапии тяжелых состояний предпочтительно внутривенное введение препарата.

Приготовление раствора.

Препараты для парентерального введения по возможности следует проверять визуально на предмет изменения цвета или появления частиц.

а) Флакон

С соблюдением асептики вводят растворитель (4 мл воды для инъекций) во флакон с лиофилизатом непосредственно перед использованием. Приготовленный раствор содержит 62,5 мг/мл метилпреднизолона. Восстановленный раствор должен использоваться сразу после приготовления.

в) Приготовление растворов для внутривенной инфузии

Готовят раствор, как указано выше. Препарат может быть также введен в виде разведенных растворов, полученных путем смешивания исходного раствора препарата с 5 % водным раствором декстрозы, с 0,9 % раствором натрия хлорида, с 5 % раствором декстрозы в 0,45 % или 0,9 % растворе натрия хлорида.

Побочное действие

Следующие нежелательные реакции были отмечены при введении метилпреднизолона способами, которые противопоказаны (интратекально/эпидурально): арахноидит, нарушения

функции желудочно-кишечного тракта/мочевого пузыря, головная боль, менингит, парапарез/параплегия, судороги, нарушения чувствительности.

Нарушения со стороны водно-электролитного обмена: задержка натрия, задержка жидкости, повышенное выведение калия, гипокалиемический алкалоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкоцитоз.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение или снижение артериального давления; нарушения ритма сердца (аритмии, брадикардия, тахикардия); хроническая сердечная недостаточность (у пациентов с предрасположенностью); отек легких; гипертрофическая кардиомиопатия у недоношенных детей; обморок; тромбоз, тромбоэмболия (в том числе тромбоэмболия легочной артерии); васкулит; тромбофлебит; у пациентов с острым и подострым инфарктом миокарда – распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Имеются сообщения о нарушениях ритма сердца и/или развитии циркуляторного коллапса, и/или об остановке сердца после быстрого в/в введения высоких доз метилпреднизолона (более 0,5 г, введенных в течение менее 10 мин). Во время и после в/в введения высоких доз метилпреднизолона также отмечались случаи брадикардии, однако они необязательно зависели от скорости или длительности инфузии.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: остеонекроз, миопатия, мышечная слабость, остеопороз, патологические переломы, мышечная атрофия, нейропатическая артропатия, артралгия, миалгия, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз эпифизов трубчатых костей, разрывы сухожилий, в особенности Ахиллова сухожилия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: пептическая язва с возможным прободением и кровотечением, желудочное кровотечение, панкреатит, эзофагит (в том числе, язвенный), перфорация стенки кишечника, боль в животе, напряжение брюшной стенки, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, упорная икота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит*, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы в плазме крови. Обычно эти изменения незначительны, не связаны с какими-либо клиническими синдромами и обратимы после прекращения лечения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: ангионевротический отек, атрофия кожи, стрии, петехии и экхимозы, снижение пигментации кожи, гиперпигментация, гирсутизм, сыпь, эритема, кожный зуд, крапивница, акне, медленное заживление ран, реакции в месте введения, истончение волос на голове, аллергический дерматит.

Нарушения со стороны обмена веществ: метаболический ацидоз, повышение аппетита (может привести к повышению массы тела), повышенное потоотделение, проявление латентного сахарного диабета, гипокалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы: эпидуральный липоматоз, повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (доброкачественная внутричерепная гипертензия), судороги, парестезии, амнезия, головокружение, головная боль, вертиго.

Нарушения со стороны психики: расстройства мышления, аффективные расстройства (включая лабильность настроения, депрессивное настроение, состояние эйфории, лекарственная зависимость, суицидальное мышление), психотические нарушения (включая манию, делюзии, галлюцинации, шизофрению или ее обострение), спутанность сознания, нарушение психики, тревога, изменение личности, быстрая смена настроения, неадекватное поведение, бессонница, раздражительность.

Нарушения со стороны эндокринной системы: нарушения менструального цикла, синдром Иценко-Кушинга, гипопитуитаризм, развитие синдрома «отмены» ГКС, снижение толерантности к глюкозе, повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах у пациентов с сахарным диабетом, задержка роста и процесса окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), липоматоз.

Лабораторные показатели: повышение концентрации мочевины в плазме крови, дислипидемия, повышение концентрации кальция в моче, гипокальциемия.

Нарушения со стороны органа зрения: хориоретинопатия, задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома, экзофтальм, вторичная грибковая или вирусная глазная инфекция, перфорация роговицы (при глазных проявлениях простого герпеса), нарушение четкости зрения.

Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекционные заболевания, возникновение инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями, перитонит**.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности (анафилактическая реакция, включая анафилаксию с наличием или без сосудистого коллапса, остановки сердца, бронхоспазма; анафилактоидная реакция), подавление реакций при проведении кожных проб.

Прочие: периферические отеки, повышенная утомляемость, слабость, жжение и покалывание (особенно в области промежности после внутривенного введения), «стерильный абсцесс», увеличение или уменьшение подвижности и количества сперматозоидов.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): сообщается, что у пациентов, получавших терапию метилпреднизолоном,

отмечалась саркома Капоши. При отмене метилпреднизолона может наступить клиническая ремиссия.

* Имеются сообщения о развитии гепатита на фоне внутривенного введения препарата.

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

Передозировка

Клинический синдром острой передозировки метилпреднизолоном не описан. Сообщения о случаях острой токсичности при передозировке метилпреднизолоном крайне редки. При хронической передозировке метилпреднизолоном могут наблюдаться симптомы синдрома Иценко-Кушинга. Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое. Метилпреднизолон выводится при диализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместимость и стабильность растворов метилпреднизолона при в/в введении с другими лекарственными средствами, входящими в состав смесей для в/в введения, зависят от pH, концентрации, времени, температуры, а также от растворимости самого метилпреднизолона. Метилпреднизолон рекомендуется по возможности вводить отдельно от других лекарственных средств, в виде в/в болюсных инъекций, в/в капельной инфузии, или через дополнительную капельницу как второй раствор.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 – могут подавлять метаболизм метилпреднизолона, снижать его клиренс и повышать концентрацию в плазме крови. В этом случае, чтобы избежать явлений передозировки, следует титровать дозу метилпреднизолона.

Индукторы изофермента CYP3A4 – могут увеличивать клиренс метилпреднизолона. Это проявляется снижением концентрации метилпреднизолона в плазме крови, что может потребовать повышения дозы препарата для получения желаемого эффекта.

Субстраты изофермента CYP3A4 – в присутствии другого субстрата изофермента CYP3A4 клиренс метилпреднизолона может меняться, что может потребовать соответствующей коррекции дозы метилпреднизолона. Существует вероятность того, что нежелательные реакции, проявляющиеся при применении препаратов в виде монотерапии, могут возникать чаще при одновременном применении препаратов.

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

Класс или тип лекарственного средства - лекарственное средство или вещество	***Взаимодействие/эффект***
Антибактериальные препараты - изониазид	Ингибитор изофермента CYP3A4. Кроме того, существует вероятность влияния метилпреднизолона на степень ацетилирования и клиренс изониазида.
Антибиотик противотуберкулезный - рифампицин	Индуктор изофермента CYP3A4.
Пероральные антикоагулянты	Метилпреднизолон оказывает разнообразное влияние на действие непрямых антикоагулянтов. Сообщается как об усилении, так и об уменьшении эффекта антикоагулянтов, принимаемых одновременно с метилпреднизолоном. Для поддержания необходимого эффекта антикоагулянта необходим постоянный контроль коалулограммы.
Противоэпилептические препараты: - карбамазепин	Индуктор и субстрат изофермента CYP3A4.
Противоэпилептические препараты: - фенобарбитал - фенитоин	Индукторы изофермента CYP3A4.
Н-холинолитики (миорелаксанты):	Метилпреднизолон может влиять на холинолитические препараты. 1. Сообщалось о случаях острой миопатии при одновременном применении высоких доз метилпреднизолона и н-холинолитиков. 2. Отмечался антагонизм эффекта блокады панкурония и векурония при одновременном применении с метилпреднизолоном. Данный эффект можно ожидать при применении любых н-холинолитиков.
Ингибиторы холинэстеразы	Метилпреднизолон может снижать эффект ингибиторов холинэстеразы у пациентов с миастенией gravis.

Гипогликемические препараты	Так как метилпреднизолон может повышать концентрацию глюкозы в плазме крови, следует корректировать дозу гипогликемических препаратов.
Противорвотные препараты - апрепитант - фозапрепитант	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Противогрибковые препараты - итраконазол - кетоконазол	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Противовирусные препараты - ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4. 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 их концентрации в плазме крови.
Ингибиторы ароматазы - аминоглутетимид	Подавление функции надпочечников, индуцированное аминоглутетимидом, может препятствовать эндокринным изменениям, вызванным длительной терапией метилпреднизолоном.
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов - дилтиазем	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Пероральные контрацептивные препараты	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Грейпфрутовый сок	Ингибитор изофермента CYP3A4.
Иммунодепрессанты - циклоспорин	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4. 1. Одновременное применение метилпреднизолона и циклоспорина вызывает взаимное торможение метаболизма, что может привести к повышению концентрации в плазме крови одного или обоих препаратов.

	Поэтому вероятно, что нежелательные реакции, связанные с применением каждого из этих препаратов в качестве монотерапии, при их совместном применении могут возникать чаще. 2. При совместном применении этих препаратов были отмечены случаи возникновения судорог.
Иммунодепрессанты: - циклофосфамид - такролимус	Субстраты изофермента CYP3A4.
Антибиотики-макролиды: - кларитромицин - эритромицин	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): - высокие дозы аспирина (ацетилсалициловой кислоты)	1. Вероятно повышение частоты случаев желудочно-кишечного кровотечения и образования язв при одновременном применении метилпреднизолона и НПВП. 2. Метилпреднизолон может увеличивать клиренс ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в высоких дозах в течение длительного периода, что может привести к снижению концентрации салицилатов в плазме крови или увеличить риск токсичности салицилатов при отмене метилпреднизолона. Следует с осторожностью назначать ацетилсалициловую кислоту в сочетании с метилпреднизолоном.
Препараты, снижающие концентрацию калия в плазме крови	При одновременном применении метилпреднизолона и препаратов, снижающих концентрацию калия в плазме крови (например, диуретиков, амфотерицина В), пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития гипокалиемии. Также следует учитывать, что существует повышенный риск развития гипокалиемии при одновременном применении метилпреднизолона и ксантинов или β2-агонистов.

Возможно подавление реакций при проведении кожных проб при применении метилпреднизолона.

Имеется риск развития аритмий у пациентов на фоне гипокалиемии, принимающих сердечные гликозиды.

Несовместимость

Препараты, несовместимые с метилпреднизолоном в растворе, включают следующие: аллопуринол натрия, доксапрама гидрохлорид, тигециклин, дилтиазема гидрохлорид, глюконат кальция, векурония бромид, рокурония бромид, цизатракуриум бесилат, гликопирролат, пропофол.

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 терапии метилпреднизолоном, а также определяют ее длительность и частоту введения препарата (ежедневное или прерывистое).
- С целью лучшего контроля состояния пациента следует применять наименьшую дозу метилпреднизолона. При достижении эффекта при возможности следует постепенно уменьшить дозу до поддерживающей или прекратить лечение.
- Ввиду опасности развития аритмии применение метилпреднизолона 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, определение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 часа после еды, общий анализ мочи, артериальное давление, контроль массы тела, желательно 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 метилпреднизолоном. Задержка роста может наблюдаться у детей, получающих длительную ежедневную, разделенную на несколько доз, терапию. Длительное ежедневное применение препарата у детей возможно только по абсолютным показаниям. Введение препарата через сутки может уменьшить риск развития этой нежелательной реакции или позволит избежать его вовсе.
- Дети, получающие длительную терапию метилпреднизолоном, находятся в группе повышенного риска развития внутричерепной гипертензии.

- Применение высоких доз метилпреднизолона может приводить к развитию панкреатита у детей.
- Сообщалось о редких случаях гепатотоксичности. Поражение печени, в том числе острый гепатит или повышение активности «печеночных» ферментов, может быть вызвано повторной пульс-терапией с внутривенным введением метилпреднизолона (обычно при начальной дозе 1 г и более в сутки). Первые признаки острого гепатита могут развиться через несколько недель или позднее. В большинстве случаев эти нежелательные реакции разрешались после прекращения терапии. В связи с чем, требуется проведение соответствующего контроля.
- Пациенты, 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 неиммунизированных детей или у взрослых, получающих метилпреднизолон.
- Препарат также должен назначаться с большой осторожностью пациентам с подтвержденными или подозреваемыми паразитарными инфекциями, такими как, стронгилоидоз. Вызванная метилпреднизолоном иммуносупрессия у таких пациентов приводит к стронгилоидной гиперинфекции и диссеминации процесса с распространенной миграцией личинок, часто с развитием тяжелых форм энтероколита и грамотрицательной септицемии с возможным летальным исходом.
- 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.
- Сообщалось о случаях развития тяжелых осложнений при введении метилпреднизолона интратекально или эпидурально.
- Имеются сообщения о развитии эпидурального липоматоза у пациентов, получающих метилпреднизолон. Обычно при длительной терапии высокими дозами.
- В связи с тем, что выявлено увеличение летальности через 2 недели или 6 месяцев после травмы головного мозга у пациентов, которым проводилась терапия метилпреднизолоном, по сравнению с плацебо, системные ГКС, в том числе метилпреднизолон, не показаны и не должны применяться для лечения повреждения головного мозга, обусловленного травмой. Причинная связь летальных исходов с применением метилпреднизолона натрия сукцината не установлена.

- На фоне терапии метилпреднизолоном 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. 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 нетяжело, однако, в ряде случаев возможно тяжелое течение и даже летальный исход. Причем чем более высокие дозы препарата применяются, тем выше вероятность развития инфекционных осложнений.
- 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 или даже отсутствовать. Пациентам, получающим лечение метилпреднизолоном в дозах, не оказывающих иммунодепрессивного действия, по соответствующим показаниям может проводиться иммунизация.
- Применение метилпреднизолона при активном туберкулезе следует ограничить случаями молниеносного и диссеминированного туберкулеза, когда метилпреднизолон применяют для лечения заболевания в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией.
- Если метилпреднизолон назначают пациентам с латентным туберкулезом или с положительными туберкулиновыми пробами, то лечение следует проводить под строгим врачебным контролем, поскольку возможна реактивация заболевания. Во время длительной терапии препаратом такие пациенты должны получать соответствующее профилактическое лечение.
- Сообщается, что у пациентов, получавших терапию метилпреднизолоном, отмечалась саркома Капоши. При отмене препарата может наступить клиническая ремиссия.
- Последние исследования показали, что ГКС не следует применять при септическом шоке ввиду отсутствия доказательств эффективности и возможного увеличения риска смертности у некоторых групп пациентов (с повышением концентрации креатинина в плазме крови или в случае развития вторичной инфекции на фоне терапии метилпреднизолоном).

- Инъекции метилпреднизолона могут приводить к атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки в месте инъекции. С целью снижения вероятности данного осложнения следует принять максимальные меры предосторожности и вводить только рекомендованную дозу препарата. Следует избегать введения препарата в дельтовидную мышцу из-за высокой частоты случаев атрофии подкожно-жировой клетчатки.
- Поскольку у пациентов, получающих парентеральную терапию метилпреднизолоном, в редких случаях возможно развитие кожных реакций и анафилактических/анафилактоидных реакций, перед введением препарата следует предпринимать соответствующие профилактические мероприятия, особенно, если у данного пациента в анамнезе отмечались аллергические реакции на какие-либо лекарственные препараты.
- При применении метилпреднизолона в терапевтических дозах в течение длительного периода может развиться супрессия ГГН системы (вторичная надпочечниковая недостаточность). Степень и длительность надпочечниковой недостаточности индивидуальны у каждого пациента и зависят от дозы, частоты, времени введения и длительности терапии метилпреднизолоном. Степень супрессии ГГН системы можно уменьшить с помощью снижения дозы препарата или введением препарата через сутки. Этот тип относительной недостаточности может продолжаться в течение нескольких месяцев после окончания лечения, поэтому при любых стрессовых ситуациях в этот период следует вновь назначить метилпреднизолон.
- Кроме того, развитие острой надпочечниковой недостаточности, приводящей к летальному исходу, возможно при резкой отмене метилпреднизолона.
- Синдром «отмены», не относящийся к надпочечниковой недостаточности, также может возникать вследствие резкой отмены метилпреднизолона после его длительного применения. 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 давления. 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.
- Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с системной склеродермией в связи с тем, что при проведении терапии ГКС, включая метилпреднизолон, наблюдалась повышенная частота развития острой склеродермической нефропатии. Необходим рутинный мониторинг артериального давления и функции почек

(креатинина). При подозрении на развитие острой склеродермической нефропатии следует тщательно контролировать артериальное давление.

- 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 лечение антихолинергическими препаратами, такими, как периферические миорелаксанты (например, панкурония бромид). Такая острая миопатия носит генерализованный характер, может поражать мышцы глаза и дыхательной системы, приводить к развитию тетрапареза. Возможно повышение содержания креатинкиназы. При этом улучшение или выздоровление после отмены метилпреднизолона может произойти лишь через многие недели или даже через несколько лет.
- У пациентов с гипотиреозом или циррозом отмечается усиление фармакологического действия метилпреднозолона.
- Применение метилпреднизолона может приводить к увеличению концентрации глюкозы в плазме крови, ухудшению течения имеющегося сахарного диабета. Пациенты, получающие длительную терапию метилпреднизолоном, могут быть предрасположенными к развитию сахарного диабета.
- На фоне терапии метилпреднизолоном возможно развитие различных психических расстройств: от эйфории, бессонницы, неустойчивости настроения, изменений личности и тяжелой депрессии до острых психотических проявлений. Кроме того, могут усиливаться уже имеющиеся эмоциональная нестабильность или склонность 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.
- 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.

- Особую осторожность при применении системных ГКС требуется соблюдать при назначении пациентам с аффективными расстройствами тяжелой степени в анамнезе, или их наличием в анамнезе у ближайших родственников. К ним относятся депрессивные или маниакальнодепрессивные состояния и наличие в анамнезе психоза, обусловленного приемом стероидов. Необходим тщательный мониторинг пациентов с аффективными расстройствами тяжелой степени в анамнезе (особенно психозом, обусловленным приемом стероидов).
- Длительное применение метилпреднизолона может привести к возникновению задней субкапсулярной катаракты и ядерной катаракты (особенно у детей), экзофтальма или глаукомы с возможным поражением зрительного нерва и провоцировать присоединение вторичной глазной грибковой или вирусной инфекции.
- В случае появления у пациента таких симптомов как нарушение четкости зрения или других нарушений зрения необходимо предусмотреть проведение консультации офтальмолога для выявления возможной причины, включая катаракту, глаукому или центральную серозную хориоретинопатию, которые были зарегистрированы после введения местных или системных ГКС.
- Терапия метилпреднизолоном может привести к развитию центральной серозной хориоретинопатии, что в свою очередь может привести к отслойке сетчатки.
- Не рекомендуется применение ГКС у пациентов с поражением глаз вирусной этиологии (вирус герпеса) ввиду риска развития перфорации роговицы.
- В исследованиях на животных показано, что применение ГКС приводит к снижению фертильности.
- При применении метилпреднизолона отмечается повышение артериального давления, задержка жидкости и солей в организме, повышенное выведение калия, гипокалиемический алкалоз. Данные эффекты в меньшей степени проявляются при применении синтетических производных, за исключением случаев применения их в больших дозах. Возможно, может потребоваться ограничение потребления соли и продуктов, содержащих калий.
- 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.

- Применение высоких доз метилпреднизолона может приводить к развитию острого панкреатита.
- Не существует единого мнения о вероятности развития пептической язвы в ходе терапии метилпреднизолоном. Терапия метилпреднизолоном может маскировать симптомы пептической язвы и в этом случае перфорация или кровотечение могут развиться без значительного болевого синдрома. Терапия ГКС может маскировать симптомы перитонита или симптомы и признаки других нарушений ЖКТ, таких как перфорация, обструкция или панкреатит. При одновременном применении с НПВП риск образования язв ЖКТ повышается.
- Такие нежелательные реакции при применении 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, метилпреднизолон следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Необходим регулярный контроль сердечной функции. Применение низких доз метилпреднизолона через день может снизить выраженность данных нежелательных реакций.
- Следует соблюдать осторожность при применении системных ГКС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Применение ГКС у данной группы пациентов возможно только в случае крайней необходимости. Необходим тщательный мониторинг пациентов с хронической сердечной недостаточностью или недавно перенесенным инфарктом миокарда (выявлены случаи перфорации миокарда). Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих средства, стимулирующие деятельность сердца, например, дигоксин, вследствие электролитных расстройств/потери калия, обусловленных приемом стероидных препаратов.
- Сообщалось о случаях (в том числе с летальным исходом) развития симпато-адреналовых 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.
- При проведении комбинированной терапии метилпреднизолоном и циклоспорином наблюдались судороги.

- ГКС следует с осторожностью применять у пациентов с язвенным колитом (существует угроза перфорации кишечника, абсцедирования или другой гнойной инфекции), а также с дивертикулитами и недавно созданными кишечными анастомозами, почечной недостаточностью, артериальной гипертензией и остеопорозом, при наличии активной или латентной пептической язвы..

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 или занимающимися видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты двигательных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 250 мг.

1. Упаковка без растворителя

Первичная упаковка

По 250 мг лиофилизата во флаконе прозрачного стекла, укупоренном резиновой пробкой и алюминиевой крышкой под обкатку.

Вторичная упаковка

1 флакон упакован в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

2. Упаковка с растворителем

Первичная упаковка

По 250 мг лиофилизата во флаконе прозрачного стекла, укупоренном резиновой пробкой и алюминиевой крышкой под обкатку.

По 4 мл растворителя (вода для инъекций, Евр.Ф.) в ампулы прозрачного стекла.

Вторичная упаковка

Флакон вместе с ампулой упакован в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

При упаковке на ООО «Эллара», Россия:

Вторичная упаковка

1 флакон препарата и 2 ампулы нейтрального стекла с растворителем по 2 мл в ампуле (вода для инъекций, РУ ЛС-001534) в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной (ПВХ) или из пленки полиэтилентерефталатной (ПЭТФ), вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре 15-25 °С в защищенном от света месте. Восстановленный раствор хранится в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в течение 24 часов.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Срок годности лиофилизата – 5 лет.

Срок годности растворителя производства ООО «Эллара», Россия – 4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

«Орион Корпорейшн»

П.Я. 65, 02101 Эспоо, Финляндия.

Представитель и организация, уполномоченная принимать претензии потребителей в России

ООО «Орион Фарма»

119034, Россия, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр. 3

тел.: (495) 363-50-73, факс: (495) 363-50-74

При упаковке препарата на ООО «Эллара» претензии направлять по адресу:

601122, Владимирская обл., Петушинский район, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20.

Телефон/факс: (49243)-6-42-22, (49243)-6-42-24.

Старший менеджер по регистрации
ООО «Орион Фарма» Федина К.Г.