

## **Состав**

*действующее вещество:* метилпреднизолон;

1 таблетка содержит метилпреднизолона 4 мг;

*вспомогательные вещества:* таблетки, содержащие 4 мг метилпреднизолона, - лактоза моногидрат, крахмал кукурузный сахароза; кальция стеарат

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* белые таблетки полуовальной эллиптической формы с тиснением «MEDROL 4» на одной стороне и крестообразной насечкой на другом.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Кортикостероиды для системного применения. Глюкокортикоиды. Код АТХ Н02А В04.

## **Фармакодинамика**

Метилпреднизолон - это мощный противовоспалительный стероид. Он имеет более выраженную противовоспалительную активность и меньшую склонность к задержке натрия и воды, чем преднизолон. Относительная активность метилпреднизолона и гидрокортизона составляет по меньшей мере четыре к одному.

Метилпреднизолон относится к группе синтетических глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды проникают через клеточные мембраны и образуют комплексы со специфическими цитоплазматическими рецепторами. Затем эти комплексы проникают в клеточное ядро, связываются с ДНК (хроматином), стимулируют транскрипцию мРНК и последующий синтез протеинов различных ферментов, чем и объясняется эффект при системном применении глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды не только оказывают существенное влияние на воспалительный процесс и иммунный ответ, а также влияют на углеводный, белковый и жировой обмен, сердечно-сосудистую систему, скелетные мышцы и центральную нервную систему.

### *Влияние на воспалительный процесс и иммунный ответ.*

Большинство показаний к применению ГКС обусловлены их противовоспалительными, иммуносупрессивными и противоаллергическими свойствами. Благодаря этим свойствам достигаются такие терапевтические эффекты:

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

Доза 4,4 мг метилпреднизолона ацетата (4 мг метилпреднизолона) оказывает такое же ГКС (противовоспалительное) действие, и 20 мг гидрокортизона. Метилпреднизолон оказывает лишь минимальную минералокортикоидное действие (200 мг метилпреднизолона эквивалентны 1 мг дезоксикортикостерона).

### *Влияние на углеводный и белковый обмен.*

Глюкокортикоиды оказывают катаболическое действие в отношении белков. Аминокислоты, которые высвобождаются, превращаются в процессе глюконеогенеза в печени в глюкозу и гликоген. Всасывание глюкозы в периферических тканях снижается, что может привести к гипергликемии и глюкозурии, особенно у больных, склонных к сахарному диабету.

### *Влияние на жировой обмен.*

Глюкокортикоиды оказывают липолитическое действие, в первую очередь проявляется в тканях конечностей. ГКС также проявляют липогенетическое действие, наиболее выраженная в области грудной клетки, шеи и головы. Все это приводит к перераспределению жировых отложений. Максимальная фармакологическая активность ГКС проявляется тогда, когда пиковая концентрация в плазме крови уже пройдена, поэтому считается, что

подавляющее большинство терапевтических эффектов препаратов обусловлено в первую очередь модификацией активности ферментов, а не прямым действием препарата.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетика метилпреднизолона является линейной независимо от способа применения.

### *Всасывание.*

Метилпреднизолон быстро всасывается, и максимальная концентрация метилпреднизолона в плазме у здоровых добровольцев достигается в течение 1,5-2,3 часа (в зависимости от дозы) после приема этого лекарственного средства. Биодоступность метилпреднизолона у здоровых добровольцев после приема внутрь в целом высокая (82-89%).

### *Распределение.*

Метилпреднизолон широко распределяется в тканях, проникает через гематоэнцефалический барьер и выделяется в грудное молоко. Объем распределения метилпреднизолона составляет примерно 1,4 л/кг. Связывание метилпреднизолона с белками плазмы у человека составляет примерно 77%.

### *Метаболизм.*

В организме человека метилпреднизолон метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. Основными метаболитами являются 20- $\alpha$ -гидроксиметилпреднизолон и 20- $\beta$ -гидроксиметилпреднизолон. Его метаболизм в печени происходит преимущественно при участии фермента CYP3A4 (перечень лекарственных взаимодействий, основанные на метаболизме, опосредованном ферментами CYP3A см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Метилпреднизолон, подобно многим субстраты CYP3A4, может также быть субстратом для транспортного белка Р-гликопротеина семьи АТФ-связывающих

кассет (ABC), что влияет на его распределение в тканях и взаимодействие с другими лекарственными средствами.

*Вывод.*

Период полувыведения метилпреднизолона составляет от 1,8 до 5,2 часа. Общий клиренс - около 5-6 мл/мин/кг.

Пациентам с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Метилпреднизолон выводится путем гемодиализа.

## **Показания**

### Эндокринные заболевания.

Первичная и вторичная недостаточность коркового слоя надпочечников (при этом препаратами первого ряда являются гидрокортизон или кортизон, в случае необходимости синтетические аналоги можно применять в сочетании с минералокортикоидами одновременное применение минералокортикоидов особенно важно для лечения детей раннего возраста).

Врожденная гиперплазия надпочечников.

Негнойный тиреоидит.

Гиперкальциемия при злокачественных опухолях.

### Неэндокринных заболеваний.

#### 1. Ревматические заболевания.

Как дополнительная терапия для кратковременного применения (для выведения из острого состояния или при обострении процесса) при следующих заболеваниях:

- 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. Коллагенозы.

В период обострения или в отдельных случаях в качестве поддерживающей терапии при следующих заболеваниях:

- системная красная волчанка;
- системный дерматомиозит (полимиозит);
- острый ревмокардит;
- ревматическая полимиалгия при гигантоклеточном артериите.

## 3. Кожные заболевания.

- пузырчатка;
- буллезный герпетиформный дерматит;
- тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса - Джонсона);
- эксфолиативный дерматит;
- фунгоидный микоз;
- тяжелый псориаз;
- тяжелый себорейный дерматит.

## 4. Аллергические состояния.

Для лечения нижеперечисленных тяжелых и инвалидизирующих аллергических состояний в случае неэффективности стандартного лечения:

- сезонный или круглогодичный аллергический ринит;
- сывороточная болезнь;
- бронхиальная астма;
- реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам;
- контактный дерматит
- атопический дерматит.

## 5. Заболевания глаз.

Тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные процессы с поражением глаз и придаточного аппарата, такие как:

- аллергические краевые язвы роговицы;
- поражение глаз, вызванное Herpes zoster;
- воспаление переднего отдела глаза;

- диффузный задний увеит и хориоидеи;
- симпатическая офтальмия;
- аллергический конъюнктивит;
- кератит;
- хориоретинит;
- неврит зрительного нерва;
- ирит и иридоциклит.

#### 6. Заболевания органов дыхания.

- Симптоматический саркоидоз;
- синдром Леффлера, не поддающийся терапии другими методами;
- бериллиоз;
- фульминантный или диссеминированный туберкулез легких (применяется 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.

Как паллиативная терапия при следующих заболеваниях:

- лейкозы и лимфомы у взрослых;
- острый лейкоз у детей.

#### 9. Отечный синдром.

Для индукции диуреза или устранения протеинурии при нефротическом синдроме без уремии, идиопатического или обусловленного системной красной волчанкой.

#### 10. Заболевания пищеварительного тракта.

Для выведения больного из критического состояния при таких заболеваниях:

- язвенный колит;
- болезнь Крона.

## 11. Заболевания нервной системы.

- Рассеянный склероз в фазе обострения;
- отек мозга, вызванный опухолью мозга.

## 12. Заболевания других органов и систем.

- Туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе развития блока, в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией;
- трихинеллез с поражением нервной системы или миокарда.

## 13. Трансплантация органов.

### **Противопоказания**

1. Системные грибковые инфекции.
2. Системные инфекции в тех случаях, когда специфическая противомикробная терапия не назначена.
3. Гиперчувствительность к метилпреднизолону или к компонентам препарата, указанных в разделе «Состав».

Введение живых или живых ослабленных вакцин противопоказано пациентам, которые получают иммуносупрессивные дозы кортикостероидов.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Метилпреднизолон является субстратом фермента цитохрома P450 (CYP) и метаболизируется с участием фермента CYP3A4. CYP3A4 является доминирующим ферментом наиболее распространенного подвида CYP в печени взрослых людей. Он катализирует 6-β-гидроксилирование стероидов, является ключевым этапом I фазы метаболизма как для эндогенных, так и для синтетических кортикостероидов. Многие другие соединений также субстратами CYP3A4, некоторые из них (как и другие лекарственные средства) изменяют метаболизм глюкокортикоидов, индуцируя (усиливая активность) или ингибируя фермент CYP3A4.

Ингибиторы CYP3A4 - лекарственные средства, ингибирующие активность CYP3A4, как правило, снижают печеночный клиренс и повышают плазменные концентрации лекарственных средств-субстратов CYP3A4, таких как метилпреднизолон. В присутствии ингибитора CYP3A4, возможно, потребуется титровать дозу метилпреднизолона во избежание стероидной токсичности. К

ингибиторам СYP3A4 относятся грейпфрутовый сок; макролидные антибиотики, тролеандомицин; фармакокинетический усилитель кобицистат.

Индукторы СYP3A4 - лекарственные средства, которые стимулируют активность СYP3A4, как правило, повышают печеночный клиренс, что приводит к снижению плазменных концентраций лекарственных средств-субстратов СYP3A4. При одновременном применении этих лекарственных средств может потребоваться увеличение дозы метилпреднизолона для достижения желаемого результата. К таким лекарственным средствам относятся антибактериальное и противотуберкулезное средство рифампицин; противосудорожные средства фенобарбитал, фенитоин.

Субстраты СYP3A4 - присутствие другого субстрата СYP3A4 может приводить к воздействию на печеночный клиренс метилпреднизолона, при этом необходимо соответствующее корректировки дозы. Возможно, побочные реакции, связанные с применением одного из таких лекарственных средств в качестве монотерапии, будут более вероятными при их одновременном применении. К таковым относятся иммунодепрессанты: циклофосфамид, такролимус.

Результаты взаимодействия с другими лекарственными средствами (которые не являются ферментами СYP3A4) - другие взаимодействия и их результаты описаны в таблице ниже.

Перечень и описание наиболее частых и/или клинически важных взаимодействий или результатов взаимодействия метилпреднизолона с другими лекарственными средствами.

Класс или вид лекарственного средства (лекарственное средство или вещество)	Взаимодействие/результат взаимодействия
Антибактериальное средство изониазид	Ингибитор СYP3A4. Кроме того, метилпреднизолон потенцирует повышение скорости ацетилирования и клиренса изониазида.

<p>Ингибитор СYP3A4. Кроме того, метилпреднизолон потенцирует повышение скорости ацетилирования и клиренса изониазида.</p>	<p>Влияние метилпреднизолона в антикоагулянты для перорального применения является переменным. Поступали сообщения как об усилении, так и о снижении эффектов антикоагулянтов при их одновременном применении с кортикостероидами. В связи с этим необходимо тщательно следить за показателями свертываемости крови для поддержания желаемого уровня антикоагулянтного действия.</p>
<p>Противосудорожное средство карбамазепин</p>	<p>Индуктор СYP3A4 (и субстрат)</p>
<p>Антихолинергические средства (блокаторы нервно-мышечной передачи)</p>	<p>ГКС могут влиять на эффекты антихолинергических средств:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• сообщалось о случаях острой миопатии при одновременном применении кортикостероидов в высоких дозах и антихолинергических средств, блокирующих нервно-мышечную передачу (см. раздел «Особенности применения»);</li> <li>• сообщалось об антагонизме к эффектам блокады нервно-мышечной передачи панкурония и векурония у пациентов, применяющих кортикостероиды. Это взаимодействие можно ожидать для всех конкурентных блокаторов нервно-мышечной передачи.</li> </ul>
<p>Антихолинэстеразные средства</p>	<p>Стероиды могут снижать терапевтический эффект антихолинэстеразных средств при лечении миастении гравис.</p>

<p>Противодиабетические средства</p>	<p>Поскольку кортикостероиды могут увеличивать концентрацию глюкозы в крови, может возникнуть необходимость в коррекции дозы противодиабетических средств.</p>
<p>Противорвотные средства: апрепитант, фосапрепитант</p> <p>Противогрибковые средства: итраконазол, кетконазол</p> <p>Блокаторы кальциевых каналов: дилтиазем</p> <p>Контрацептивные средства (для перорального применения) этинилэстрадиол/норэтиндрон</p> <p>Макролидные антибиотики: кларитромицин, эритромицин</p>	<p>Ингибиторы СYP3A4 (и субстраты)</p>
<p>Противовирусные препараты - ингибиторы протеазы ВИЧ</p>	<p>Ингибиторы СYP3A4 (и субстраты):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ингибиторы протеазы, такие как индинавир и ритонавир, могут приводить к увеличению концентрации кортикостероидов в плазме крови;</li> <li>• кортикостероиды могут индуцировать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, в результате чего уменьшаются их концентрации в плазме крови.</li> </ul>
<p>Ингибитор ароматазы аминоглутетимид</p>	<p>Угнетение коры надпочечников, вызванное аминоглутетимидом, может ухудшать эндокринные изменения, вызванные длительным лечением ГКС.</p>

<p>Иммунодепрессант циклоспорин</p>	<p>Ингибитор СYP3A4 (и субстрат):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• при одновременном применении циклоспорина с метилпреднизолоном происходит взаимное ингибирование метаболизма, в результате чего могут увеличиваться плазменные концентрации одного из этих лекарственных средств или обоих. В связи с этим, возможно, что побочные явления, связанные с применением одного из этих лекарственных средств в качестве монотерапии, будут более вероятными при их одновременном применении;</li><li>• сообщалось о развитии судорог на фоне одновременного применения метилпреднизолона и циклоспорина.</li></ul>
<p>НПВП аспирин (ацетилсалициловая кислота) в высоких дозах</p>	<p>При одновременном применении кортикостероидов с НПВП может увеличиваться частота желудочно-кишечных кровотечений и язв.</p> <p>Метилпреднизолон может приводить к увеличению клиренса аспирина, который применяли в высоких дозах. Это может привести к снижению уровней салицилата в сыворотке крови. Отмены метилпреднизолона может приводить к повышению уровня салицилата в сыворотке крови, что может вызвать повышение риска токсичности салицилата</p>

Препараты, выводящие калий	В случае применения кортикостероидов с препаратами, которые выводят калий (как диуретики), пациенты должны быть под пристальным наблюдением относительно возможного развития гипокалиемии. Также существует повышенный риск развития гипокалиемии при применении кортикостероидов вместе с амфотерицином В, Ксантен или $\beta$ 2-агонистами.
----------------------------	---

## Особенности применения

ГКС могут повышать восприимчивость к инфекциям; они могут маскировать некоторые симптомы инфекций; кроме того, на фоне кортикостероидов могут развиваться новые инфекции. При применении кортикостероидов может снижаться резистентность к инфекциям и может наблюдаться неспособность организма локализовать инфекцию. Инфекции, вызванные любым возбудителем, в том числе вирусами, бактериями, грибами, простейшими или гельминтами в любой части организма, могут быть связаны с применением кортикостероидов в качестве монотерапии или в комбинации с другими иммунодепрессантами, влияющих на клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет или функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут быть легкими, но могут быть и тяжелыми, а в некоторых случаях - летальными. При увеличении дозы кортикостероидов частота развития инфекционных осложнений увеличивается.

Пациенты, принимающие лекарственные средства, подавляющие иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые люди. Ветряная оспа и корь, например, могут иметь более серьезные или даже летальные исходы в неиммунизированных детей или взрослых, которые принимают кортикостероиды.

Применение живых или живых ослабленных вакцин пациентам, которые получают кортикостероиды в иммуносупрессивных дозах, противопоказано. Пациентам, получающим кортикостероиды в иммуносупрессивных дозах, можно проводить вакцинацию, применяя инактивированные вакцины, однако их ответ на такие вакцины может быть ослабленным. Указанные процедуры иммунизации можно проводить пациентам, которые получают кортикостероиды не в иммуносупрессивных дозах.

Применение кортикостероидов при активном туберкулезе должна ограничиваться случаями фульминантного или диссеминированного туберкулеза и сочетаться с соответствующей противотуберкулезной терапией. Если кортикостероиды показаны пациентам с латентным туберкулезом или с виражом туберкулиновых проб, то лечение следует проводить под наблюдением,

поскольку возможна реактивация заболевания. Во время длительной кортикостероидной терапии таким пациентам необходимо получать химиопрофилактические препараты.

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

Не существует единого мнения о роли кортикостероидов в терапии пациентов с септическим шоком. В ранних исследованиях сообщалось как о положительных, так и о негативных последствиях применения кортикостероидов в этой клинической ситуации. Результаты исследований, проводившихся позже, свидетельствовали о том, что кортикостероиды в качестве дополнительной терапии имели благотворное влияние у пациентов с установленным септическим шоком, в которых отмечалась недостаточность надпочечников. Однако рутинное применение этих препаратов пациентам с септическим шоком не рекомендуется. По результатам систематического обзора данных после коротких курсов высоких доз кортикостероидов таким пациентам был сделан вывод об отсутствии доказательных данных в пользу такого применения этих препаратов. Однако по данным метаанализа и одного обзора было показано, что более длительные (5-11 дней) курсы лечения кортикостероидами в низких дозах могут обуславливать уменьшение летальности, особенно у пациентов с септическим шоком, требующих вазопрессорной терапии.

#### *Влияние на иммунную систему.*

Могут возникать аллергические реакции (например ангионевротический отек). У пациентов, получавших терапию кортикостероидами, редко возникали кожные реакции и анафилактические/анафилактоидные реакции, перед применением кортикостероидов следует принять соответствующие меры, особенно если у пациента в анамнезе наблюдалась аллергия на любое лекарственное средство.

Лекарственное средство содержит лактозу, полученную из коровьего молока. Пациентам с известной или подозреваемой гиперчувствительностью к белку коровьего молока, его составляющим или другим молочным продуктам следует

быть осторожными, поскольку препарат может содержать микроэлементы молочных составляющих.

### *Влияние на эндокринную систему.*

Пациентам, которым проводят терапию кортикостероидами и которые подвергаются воздействию необычной стрессовой ситуации, показано повышение дозы быстродействующих кортикостероидов до, во время и после стрессовой ситуации.

Кортикостероиды, применяемые в течение длительного периода времени в фармакологических дозах, могут приводить к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (вторичная коры надпочечников). Степень и продолжительность адренокортикальной недостаточности варьируют у разных пациентов и зависят от дозы, частоты, времени применения, а также продолжительности терапии ГКС. Этот эффект может быть минимизирован путем применения альтернирующей терапии (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

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

Недостаточность коры надпочечников, вызванная введением препарата, может быть минимизирована путем постепенного снижения дозы. Этот тип относительной недостаточности может удерживаться в течение месяцев после отмены терапии следовательно, если в этот период возникнет любая стрессовая ситуация, то гормональную терапию необходимо восстановить. Поскольку возможное негативное влияние на секрецию минералокортикоидов, следует одновременно применять минералокортикоиды и/или употреблять соль.

После резкого прекращения применения глюкокортикоидов может также развиваться синдром отмены стероидов, на первый взгляд не связан с

недостаточностью коры надпочечников. Симптомами такого синдрома являются: анорексия, тошнота, рвота, летаргия, головная боль, повышение температуры тела, боль в суставах, десквамация, миалгия, уменьшение массы тела и/или артериальная гипотензия. Считается, что эти эффекты являются следствием внезапного изменения концентрации глюкокортикоидов, а не низких уровней кортикостероидов.

Поскольку глюкокортикоиды могут вызывать или усиливать синдром Кушинга, пациентам с болезнью Кушинга следует избегать их применения.

Отмечается более выраженное влияние кортикостероидов на больных с гипотиреозом.

#### *Расстройства метаболизма и питания.*

Кортикостероиды, включая метилпреднизолон, могут увеличивать содержание глюкозы в крови, ухудшать состояние пациентов с имеющимся сахарным диабетом и обуславливать предрасположенность к сахарному диабету пациентов, принимающих кортикостероиды длительно.

#### *Психические расстройства.*

При применении кортикостероидов возможно возникновение различных психических расстройств: от эйфории, бессонницы, изменений настроения, изменения личности и тяжелой депрессии до выраженных психотических манифестаций. Кроме того, на фоне приема кортикостероидов может усиливаться уже существующая эмоциональная нестабильность и склонность к психотическим реакциям.

При применении системных стероидов могут развиваться потенциально тяжелые психические побочные реакции (см. Раздел «Побочные реакции»). Симптомы обычно возникают в течение нескольких дней или недель с момента начала терапии. Большинство реакций исчезают после уменьшения дозы или отмены

препарата, хотя может потребоваться специальное лечение. Сообщалось о возникновении реакций со стороны психики при отмене кортикостероидов; их частота неизвестна. Пациентам и лицам, которые за ними ухаживают, следует рекомендовать обращаться к врачу, если у пациента развиваются любые нарушения со стороны психики, особенно если есть подозрения на развитие депрессивного настроения или возникновения суицидальных мыслей. Пациенты и лица, которые за ними ухаживают, должны проявлять бдительность в отношении возможных психических расстройств, которые могут возникнуть при применении или сразу после постепенного снижения дозы или отмены системных стероидов.

Увеличение дозы быстродействующих кортикостероидов до, во время и после стрессовой ситуации показано пациентам, принимающим кортикостероиды и подвергаются воздействию необычного стрессовой ситуации.

#### *Со стороны нервной системы.*

Пациентам с судорогами, а также с миастенией гравис следует применять кортикостероиды с осторожностью (см. Сведения о миопатии в подразделе «Со стороны опорно-двигательного аппарата» этого же раздела).

Хотя в контролируемых клинических исследованиях была установлена эффективность кортикостероидов по ускорению устранения обострения рассеянного склероза, они не продемонстрировали влияния кортикостероидов на конечный результат или естественное течение этого заболевания. Согласно результатам этих исследований для достижения значительного эффекта нужно применять относительно высокие дозы кортикостероидов (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Поступали сообщения о возникновении эпидурального липоматоза в пациентов, принимающих кортикостероиды, обычно при их длительном приеме в высоких дозах.

#### *Со стороны органов зрения.*

При системном и местном применении кортикостероидов возможные сообщения о нарушениях зрения. При наличии таких симптомов, как затуманенное зрение или другие нарушения зрения, следует рассмотреть возможность направления

пациента к офтальмологу для выявления возможных причин, которые могут включать катаракту, глаукому или такую редкую болезнь, как центральная серозная хориоретинопатия, о возникновении которых сообщалось после применения системных и местных кортикостероидов. Центральная серозная хориоретинопатия может привести к отслоению сетчатки глаза.

При поражении глаз, вызванном вирусом простого герпеса, кортикостероиды следует применять с осторожностью, так как при этом возможна перфорация роговицы. При длительном применении кортикостероидов может развиваться задняя субкапсулярная катаракта и ядерная катаракта (особенно у детей), экзофтальм или повышение внутриглазного давления, что может привести к глаукоме с возможным поражением зрительного нерва. У пациентов, принимающих глюкокортикоиды, возрастает вероятность развития вторичных инфекций глаза, вызванных грибами и вирусами.

Применение кортикостероидов было связано с развитием центральной серозной хориоретинопатии, которая может приводить к отслоению сетчатки.

#### *Со стороны сердца.*

Побочные реакции, связанные с применением глюкокортикоидов, со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как развитие дислипидемии и артериальной гипертензии, могут вызвать склонность пациентов с уже существующими факторами риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы к развитию дополнительных сердечно-сосудистых эффектов, если применять их в высоких дозах и длительными курсами. В связи с этим кортикостероиды следует благоразумно применять таким пациентам, а также учитывать модификацию факторов риска и в случае необходимости дополнительно мониторить сердечную деятельность. Низкие дозы и альтернирующее терапия могут снизить частоту возникновения осложнений при проведении терапии кортикостероидами.

Пациентам с застойной сердечной недостаточностью системные кортикостероиды следует применять с осторожностью и только в случае крайней необходимости.

#### *Со стороны сосудов.*

Сообщалось о случаях тромбоза, в том числе венозной тромбоэмболии, при применении кортикостероидов. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении кортикостероидов пациентам, которые имеют тромбоэмболические расстройства или могут быть подвержены им.

Кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией.

#### *Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

Высокие дозы кортикостероидов могут вызвать развитие острого панкреатита.

Не существует единого мнения по поводу того, что именно кортикостероиды вызывают развитие язвенной болезни желудка в ходе терапии. Однако ГКС может маскировать симптомы язвенной болезни, поэтому возможно возникновение перфорации или кровотечения без выраженного болевого синдрома. Терапия ГКС может маскировать перитонит или другие признаки или симптомы, которые ассоциируются с нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как перфорация, обструкция или панкреатит. В комбинации с НПВП риск развития желудочно-кишечных язв повышается.

Кортикостероиды следует назначать с осторожностью при неспецифическом язвенном колите, если есть риск перфорации, образование абсцесса или другой гнойной инфекции; при дивертикулах; в случае недавно наложенных кишечных анастомозов; при активной или латентной пептической язве.

#### *Со стороны пищеварительной системы.*

Сообщалось о гепатобилиарных расстройствах, которые имели обратимый характер после отмены препарата. Итак, надлежащий мониторинг необходимо.

#### *Со стороны опорно-двигательного аппарата.*

Сообщалось о случаях острой миопатии при применении кортикостероидов в высоких дозах, чаще всего встречались у пациентов с расстройствами нервно-мышечной передачи (например миастенией гравис) или у пациентов,

получающих терапию антихолинергическими средствами, такими как препараты, блокирующие нервно-мышечную передачу (например панкуроний). Эта острая миопатия - генерализованная, может поражать мышцы глаз и дыхательные мышцы и может приводить к тетрапарез. Возможно повышение уровня КФК. Для улучшения клинического состояния или выздоровления после отмены кортикостероидов может потребоваться от нескольких недель до нескольких лет.

Остеопороз является распространенным (но редко диагностированным) побочным эффектом, ассоциированным с длительным применением высоких доз глюкокортикоидов.

#### *Со стороны почек и мочевыделительной системы.*

Применять с осторожностью пациентам с системной склеродермией, поскольку наблюдалось увеличение количества случаев возникновения склеродермическое почечного криза при применении кортикостероидов, в том числе метилпреднизолона. Кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью. Исследования.

Применение гидрокортизона или кортизона в средних и высоких дозах может вызвать повышение артериального давления, задержку солей и воды и увеличение экскреции калия. Вероятность возникновения таких эффектов ниже при применении синтетических производных этих препаратов, кроме случаев, когда применяются высокие дозы. Может потребоваться назначение диеты с ограничением потребления соли и прием калиевых пищевых добавок. Все кортикостероиды повышают выведение кальция.

#### *Травмы, отравления и осложнения процедур.*

Системные кортикостероиды не показаны и поэтому не должны применяться для лечения черепно-мозговых травм. Многоцентровое исследование выявило увеличение смертности через 2 недели и через 6 месяцев после травмы у пациентов, принимавших метилпреднизолон, по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Причинно-следственной связи с лечением метилпреднизолоном не установлено.

*Другие.*

Поскольку осложнения при лечении ГКС зависят от дозы препарата и продолжительности терапии, в каждом случае следует проводить тщательную оценку соотношения пользы от применения препарата и потенциального риска при определении как дозы и продолжительности лечения, так и выбора режима применения - ежедневного или прерывистым курсом.

При проведении лечения кортикостероидами следует назначать по лучшей дозу, обеспечивающую достаточный терапевтический эффект, и когда становится возможным снижение дозы, это снижение следует проводить постепенно.

Считается, что при одновременном применении с ингибиторами СYP3A, в том числе препаратами, содержащими кобицистат, повышается риск возникновения системных побочных эффектов. Такой комбинации следует избегать, если только польза не превышает повышенный риск возникновения системных побочных реакций при применении кортикостероидов; в таких случаях необходимо осуществлять наблюдение за пациентами по развитию системных побочных реакций, связанных с применением кортикостероидов.

Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты необходимо с осторожностью применять в комбинации с кортикостероидами.

После применения системных кортикостероидов сообщалось о развитии феохромоцитомного кризиса, который может привести к летальному исходу. Пациентам с подозреваемой или установленной феохромоцитомой кортикостероиды следует назначать только после соответствующей оценки соотношения риск/польза.

Препарат содержит лактоза, поэтому его не следует применять пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Препарат содержит сахарозу, поэтому пациентам с установленной непереносимостью некоторых сахаров необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Влияние кортикостероидов на скорость реакции при управлении автотранспортом и/или другими механизмами не был систематически оценен. Во

время лечения кортикостероидами возможно возникновение таких побочных реакций, как головокружение, нарушения со стороны зрения, усталость. В этом случае пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность.*

Результаты некоторых исследований на животных показали, что введение самкам кортикостероидов в высоких дозах может приводить к возникновению пороков развития плода. Хотя нет доказательств того, что кортикостероиды обуславливающие возникновение врожденных пороков развития при применении беременными женщинами, результаты исследований при лечении беременных полностью не исключают поражения плода.

Поскольку адекватных исследований влияния метилпреднизолона в организм человека не проводилось, это лекарственное средство следует назначать при беременности только после тщательного оценивания соотношение риск/польза для матери и плода.

Некоторые кортикостероиды легко проникают через плацентарный барьер. В одном ретроспективном исследовании отмечалось увеличение частоты случаев низкой массы тела у новорожденных, матери которых принимали кортикостероиды. Было обнаружено, что у людей риск рождения с низким весом дозозависим и может быть минимизирован путем применения низких доз кортикостероидов. Младенцы, матери которых в период беременности получали достаточно высокие дозы кортикостероидов, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления признаков недостаточности коры надпочечников, хотя эта недостаточность у новорожденных, подвергавшихся воздействию кортикостероидов внутриутробно, отмечается редко.

Влияние кортикостероидов на течение и исход родов неизвестно.

У новорожденных, матери которых в период беременности получали длительное лечение кортикостероидами, наблюдались случаи возникновения катаракты.

### *Период кормления грудью.*

Кортикостероиды проникают в грудное молоко и могут подавлять рост и влиять на эндогенную продукцию глюкокортикоидов у младенцев, находящихся на

грудном вскармливании. Это лекарственное средство следует применять кормящим грудью, только после тщательного оценивания соотношения риск/польза для матери и младенца.

### *Фертильность.*

Доказано, что кортикостероиды снижают фертильность при введении крысам, однако данных этих исследований недостаточно.

### **Способ применения и дозы**

Крестообразная насечка на таблетках не является функциональной и не предназначена для разделения таблетки.

Начальная доза лекарственного средства может варьировать в зависимости от показаний. При менее тяжелых заболеваниях обычно бывают достаточными более низкие дозы, хотя отдельным пациентам могут потребоваться и более высокие начальные дозы. Терапия высокими дозами может быть применена при таких клинических ситуациях, как отек мозга (200-1000 мг/сут), трансплантация органов (до 7 мг/кг/сут) и рассеянный склероз. В лечении рассеянного склероза в фазе обострения пероральное применение метилпреднизолона по 500 мг/сут в течение 5 дней или по 1000 мг/сут в течение 3 дней является эффективным. Если через надлежащий период времени удовлетворительного клинического эффекта не достигнуто, терапию таблетками метилпреднизолона следует отменить и назначить пациенту альтернативную терапию. Если после длительной терапии препарат нужно отменить, то рекомендуется проводить это постепенно, а не внезапно.

После достижения удовлетворительного эффекта, следует подобрать индивидуальную поддерживающую дозу путем постепенного уменьшения начальной дозы через определенные промежутки времени до самой низкой дозы, позволит поддерживать достигнутый клинический эффект. Следует помнить, что необходим постоянный контроль дозирования препарата. К ситуациям, при которых может возникнуть потребность в коррекции дозы препарата, относятся: изменения клинического состояния, обусловленные наступлением ремиссии или обострения заболевания; индивидуальный ответ пациента на препарат; воздействие на пациента стрессовых ситуаций, прямо не связанные с основным заболеванием, которое направлено терапия. В последнем случае может возникнуть необходимость увеличить дозу метилпреднизолона на определенный период времени, в зависимости от состояния пациента.

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

### Альтернирующая терапия (АТ)

Альтернирующая терапия - это такой режим дозирования кортикостероидов, при котором удвоенная суточная доза ГКС назначается через день, утром. Целью такого вида терапии является достижение у пациента, который нуждается в длительной терапии, максимальных преимуществ применения кортикостероидов при сведении к минимуму некоторых нежелательных эффектов, включая угнетение гипофизарно-надпочечниковой системы, кушингоидное состояние, синдром отмены кортикостероидов и угнетение роста у детей.

### Дети

Препарат применяют в педиатрической практике.

Следует тщательно следить за особенностями развития и роста младенцев и детей при применении в них длительной терапии кортикостероидами.

У детей, получающих глюкокортикоиды ежедневно в течение длительного времени по несколько раз в сутки, может отмечаться задержка роста. Такой режим дозирования следует использовать только по наиболее неотложным показаниям. Применение альтернирующей терапии, как правило, позволяет избежать этого побочного эффекта или свести его к минимуму (см. Раздел «Способ применения и дозы. Альтернирующая терапия»).

Младенцы и дети, которые получают длительную терапию ГКС, имеют особый риск повышения внутричерепного давления.

Высокие дозы кортикостероидов могут вызвать панкреатит у детей.

### Передозировка

Не зарегистрировано клинического синдрома острой передозировки кортикостероидами. Сообщение об острой токсичности и/или смерти после передозировки кортикостероидами поступали редко. Специфического антидота при передозировке не существует; проводится поддерживающее и симптоматическое лечение. Метилпреднизолон подвергается диализу.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции, связанные с лечением, указано ниже классами систем органов MedDRA и частотой. Частота побочных реакций отражена как: часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); неизвестно (частоту нельзя установить по имеющимся данным).

*Инфекции и паразитарные заболевания:* часто инфекции (включая повышенную восприимчивость к возникновению инфекций и повышение тяжести инфекций с супрессией клинических симптомов); неизвестно: оппортунистические инфекции, рецидив латентного туберкулеза, перитонит †.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* неизвестно: лейкоцитоз.

*Со стороны иммунной системы:* неизвестно: гиперчувствительность к лекарственному средству, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции.

*Со стороны эндокринной системы:* часто кушингоидный синдром неизвестно: гипопитуитаризм.

*Новообразования доброкачественные, злокачественные и неустановленные (включая цисты и полипы):* неизвестно: саркома Капоши.

*Метаболические и алиментарные нарушения:* часто: задержка натрия, задержка жидкости в организме неизвестно: метаболический ацидоз, гипокалиемический алкалоз, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, повышение потребности в инсулине (или пероральных противодиабетических средствах при сахарном диабете), липоматоз, повышенный аппетит (что может привести к увеличению массы тела), эпидуральное липоматоз.

*Психические расстройства:* часто аффективное расстройство (в том числе депрессивное настроение и эйфорическое настроение) неизвестно: психозы (в том числе мания, бред, галлюцинации и шизофрения), психотическое поведение, аффективные расстройства (включая аффективную лабильность, психологическую зависимость, суицидальные мышление), психическое расстройство, изменения личности, спутанность сознания, тревожность, перепады настроения, патологическое поведение, бессонница, раздражительность.

*Со стороны нервной системы:* неизвестно: повышение внутричерепного давления (с отеком диска зрительного нерва (доброкачественная внутричерепная гипертензия)), судороги, амнезия, когнитивное расстройство,

головокружение, головная боль.

*Со стороны органа зрения:* редко затуманенное зрение (см. Раздел «Особенности применения»); часто: катаракта; неизвестно: глаукома, экзофтальм, истончение склеры и роговицы, хориоретинопатия.

*Со стороны органов слуха и равновесия:* неизвестно: вертиго.

*Со стороны сердца:* неизвестно: застойная сердечная недостаточность (у пациентов со склонностью к этому), разрыв миокарда в области перенесенного инфаркта миокарда.

*Со стороны сосудов:* часто артериальная гипертензия; неизвестно: артериальная гипотензия, артериальная эмболия, тромботические явления.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* неизвестно: легочная эмболия, икота.

*Со стороны пищеварительного тракта:* часто язва (с возможной перфорацией и кровотечением) неизвестно: перфорация кишечника, желудочное кровотечение, панкреатит, язвенный эзофагит, эзофагит, вздутие живота, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота.

*Со стороны пищеварительной системы:* неизвестно: повышение уровня печеночных ферментов (например АЛТ, АсАТ).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто атрофия кожи, акне неизвестно ангионевротический отек, гирсутизм, петехии, экхимозы, эритема, гипергидроз, стрии кожи, сыпь, зуд, крапивница, телеангиэктазии.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* часто мышечная слабость, задержка роста; неизвестно: миалгия, миопатия, атрофия мышц, остеопороз, остеонекроз, патологические переломы, Нейропатическая артропатия, артралгия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* неизвестно: нерегулярные менструации.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* часто: нарушение заживления ран, неизвестно: периферические отеки, утомляемость, общее недомогание, симптомы синдрома отмены (слишком резкое снижение дозы кортикостероидов после длительного применения может привести к острой недостаточности коры надпочечников, артериальной гипотензии и летальному исходу) (см. раздел «Особенности применения»).

*Исследование:* часто: снижение уровня калия в крови неизвестно: повышение внутриглазного давления, снижение толерантности к углеводам, повышение уровня кальция в моче, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня мочевины в крови, угнетение реакций при проведении кожных тестов \*.

*Травмы, отравления и осложнения процедур:* неизвестно: разрыв сухожилия (в частности ахиллова сухожилия), компрессионный перелом позвоночника.

† Перитонит может быть первичной главным признаком или симптомом расстройств желудочно-кишечного тракта, таких как перфорация, обструкция или панкреатит (см. Раздел «Особенности применения»).

*Имя срока не относится к классификации MedDRA.*

Частота предполагаемых побочных реакций, ассоциировались с применением кортикостероидов, включая гипоталамо-питуитарной-адреналовую супрессии, коррелирует с относительной активностью лекарственного средства, дозировке, время приема и длительности терапии (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Отчет о подозреваемых побочные реакции*

Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением лекарственного средства. Медицинских работников просят отчитываться о любых подозреваемые побочные реакции в соответствии с локальной системы отчетности.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 30 таблеток во флаконе, по 1 флакону в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Пфайзер Италия С.р.л./Pfizer Italia S.r.l.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Локалита Марино дель Тронто - 63100 Асколи песен (АП), Италия/

Localita Marino del Tronto - 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).