

## **Состав**

*действующее вещество:* метилпреднизолон;

1 таблетка содержит метилпреднизолона 16 мг;

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

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки по 16 мг: белые или почти белые, круглые, плоские таблетки со скошенными краями и насечкой и надписью «ORN 346» с одной стороны.

Таблетки можно разделить на равные части.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Кортикостероиды для системного применения. Код АТХ N02A B04.

## **Фармакодинамика**

Эффект метилпреднизолона, как и других глюкокортикоидов, реализуется через взаимодействие со стероидными рецепторами в цитоплазме.

Стероидрецепторный комплекс транспортируется в ядро клетки, соединяется с ДНК и изменяет транскрипцию генов для большинства белков.

Глюкокортикоиды угнетают синтез многочисленных белков, различных ферментов, вызывающих деструкцию суставов (при ревматоидном артрите), а также цитокинов, играющих важную роль в иммунных и воспалительных реакциях. Индуцируют синтез липокортина – ключевого белка нейроэндокринного взаимодействия глюкокортикоидов, что приводит к уменьшению воспалительного и иммунного ответа.

Глюкокортикоиды, включая метилпреднизолон, подавляют или препятствуют развитию тканевого ответа на многие тепловые, механические, химические, инфекционные и иммунологические агенты. Таким образом, глюкокортикоиды действуют симптоматически, уменьшая проявления заболевания без воздействия на причину. Метилпреднизолон – это мощный противовоспалительный стероид. Его противовоспалительный эффект гораздо сильнее, чем у преднизолона. Применение метилпреднизолона приводит к меньшей задержке натрия и

жидкости в организме, чем при применении преднизолона.

Противовоспалительный эффект метилпреднизолона как минимум в 4 раза превышает эффективность гидрокортизона (вычислено на основании снижения количества эозинофилов).

Эндокринные эффекты метилпреднизолона заключаются в подавлении секреции адренокортикотропного гормона, ингибировании продуцирования эндогенного кортизола, при длительном применении он вызывает частичную атрофию коры надпочечников. Разовая доза 40 мг метилпреднизолона ингибирует секрецию кортикотропина в течение около 36 часов. Влияет на метаболизм кальция, витамина D, углеводный, белковый и липидный обмен, поэтому у пациентов, принимающих метилпреднизолон, может наблюдаться увеличение содержания глюкозы в крови, уменьшение плотности костной ткани, мышечная атрофия и дислипидемия. Глюкокортикоиды также повышают кровяное давление, моделируют поведение и настроение. Метилпреднизолон практически не обладает минералокортикоидной активностью.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетика метилпреднизолона является линейной независимо от способа применения.

### *Всасывание.*

Биодоступность перорального метилпреднизолона обычно составляет более 80%, но может снижаться до 60% в случае применения высоких доз. При пероральном приеме метилпреднизолона пик концентрации в сыворотке крови наблюдается через 1-2 часа.

### *Распределение.*

Метилпреднизолон широко распределяется в тканях, проникает через гематоэнцефалический барьер и выделяется в грудное молоко. Связывание метилпреднизолона с белками плазмы у человека составляет примерно 77%.

### *Метаболизм.*

В организме человека метилпреднизолон метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. Метаболизм в печени происходит преимущественно при участии фермента CYP3A4.

### *Выведение.*

Период полувыведения метилпреднизолона составляет от 1,8 до 5,2 часа. Мнимый объем распределения метилпреднизолона составляет примерно 1,4 мл/кг. Общий клиренс – около 5–6 мл/мин/кг. Продолжительность противовоспалительного эффекта составляет 18–36 часов. Около 5% препарата выводится из организма с мочой.

## **Показания**

### Эндокринные заболевания.

Первичная и вторичная недостаточность коры надпочечников (при этом препаратами первого ряда являются гидрокортизон или кортизон, при необходимости синтетические аналоги могут применяться в сочетании с минералокортикоидами; одновременное применение минералокортикоидов особенно важно для лечения детей).

Врожденная гиперплазия надпочечников.

Негнойный тиреоидит.

Гиперкальциемия при онкологических заболеваниях.

### Неэндокринные заболевания.

#### *Ревматические заболевания.*

В качестве дополнительной терапии для кратковременного применения (для выведения больного 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 остеоартроз;
- синовит при остеоартрозе;
- эпикондилит.

#### *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.

*Кожные заболевания.*

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

*Аллергические состояния.*

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

- сезонный или круглогодичный аллергический ринит;
- сывороточная болезнь;
- бронхиальная астма;
- медикаментозная аллергия;
- контактный дерматит;
- атопический дерматит.

*Заболевания глаз.*

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

- аллергические краевые язвы роговицы;
- поражение глаз, вызванное Herpes zoster;
- воспаление переднего сегмента глаза;
- диффузный задний увеит и хориоидит;
- симпатическая офтальмия;
- аллергический конъюнктивит;
- кератит;
- хориоретинит;
- неврит зрительного нерва;

- ирит и иридоциклит.

#### *Заболевания органов дыхания.*

- симптоматический саркоидоз;
- синдром Леффлера, не поддающийся терапии другими методами;
- бериллиоз;
- фульминантный или диссеминированный легочный туберкулез (применяется в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией);
- аспирационный пневмонит.

#### *Гематологические заболевания.*

- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых;
- вторичная тромбоцитопения у взрослых;
- приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия;
- эритробластопения (эритроцитарная анемия);
- врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.

#### *Онкологические заболевания.*

Как паллиативная терапия при таких заболеваниях:

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

#### *Отечный синдром.*

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

#### *Заболевания пищеварительного тракта.*

Для выведения больного из критического состояния при таких заболеваниях:

- язвенный колит;
- регионарный энтерит (болезнь Крона).

#### *Заболевания нервной системы.*

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

#### *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.

*Трансплантация органов.*

## **Противопоказания**

Туберкулез и другие острые либо хронические бактериальные или вирусные инфекции при недостаточной антибиотико- и химиотерапии, системные грибковые инфекции.

Повышенная чувствительность к метилпреднизолону или к вспомогательным веществам.

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

*Ингибиторы CYP3A4* – лекарственные средства, ингибирующие активность CYP3A4, как правило, снижают печеночный клиренс и повышают плазменные концентрации лекарственных средств – субстратов CYP 3A4, таких как метилпреднизолон. В присутствии ингибитора CYP3A4, возможно, потребуется титровать дозу метилпреднизолона во избежание стероидной токсичности.

Считается, что при одновременном применении с ингибиторами CYP3A, 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.

К ингибиторам СУР3А4 относятся: эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин, кетоконазол, итраконазол, изониазид, дилтиазем, мибефрадил, апрепитант, фосапрепитант, ингибиторы ВИЧ-протеазы (индинавир и ритонавир), циклоспорин и етинилэстрадиол/норетиндрон, грейпфрутовый сок.

*Индукторы СУР3А4* – лекарственные средства, которые стимулируют активность СУР3А4, как правило, повышают печеночный клиренс, что приводит к снижению плазменных концентраций лекарственных средств – субстратов СУР3А4. При одновременном применении этих препаратов может потребоваться повышение дозы метилпреднизолона для достижения желаемого результата. К таким лекарственным средствам относятся: рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, пиримидон, фенитоин.

*Субстраты СУР3А4* – присутствие другого субстрата СУР3А4 может приводить к ингибированию или индукции печеночного клиренса метилпреднизолона, при этом необходима соответствующая коррекция дозы. Побочные реакции, связанные с применением одного из таких лекарственных средств в качестве монотерапии, будут более вероятными при их одновременном применении.

Одновременный прием метилпреднизолона и такролимуса может привести к уменьшению концентрации такролимуса.

При одновременном применении циклоспорина и метилпреднизолона происходит взаимное ингибирование их метаболизма, которое может привести к повышению концентраций в плазме какого-либо из этих средств или обоих. Таким образом, побочные действия, связанные с применением любого из средств по отдельности, могут с большей вероятностью возникать при одновременном применении. При одновременном применении метилпреднизолона и циклоспорина отмечены случаи возникновения судорог.

Кортикостероиды могут ускорять метаболизм ингибиторов ВИЧ-протеазы, в результате чего уменьшаются их концентрации в плазме крови.

Метилпреднизолон потенцирует повышение скорости ацетилирования и клиренса изониазида.

Результаты взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые не являются ферментами СУР3А4:

*Фторхинолоны:* при одновременном применении может привести к повреждению сухожилий, особенно у пациентов пожилого возраста.

*Антикоагулянты (пероральные):* влияние метилпреднизолона на пероральные антикоагулянты является переменным. Сообщалось об усилении, а также ослаблении действия антикоагулянтов при одновременном применении с кортикостероидами. Поэтому следует контролировать показатели свертываемости крови для поддержания желаемого действия антикоагулянтов.

*Антихолинергические средства (блокаторы нервно-мышечной передачи):* кортикостероиды могут влиять на действие антихолинергических средств:

- сообщалось о развитии острой миопатии при одновременном применении в высоких дозах кортикостероидов и антихолинергических средств, которые блокируют нервно-мышечную передачу (см. раздел «Особенности применения»).
- у пациентов, принимающих кортикостероиды, сообщалось об антагонизме действия панкурония и векурония в отношении блокады нервно-мышечной передачи. Такого взаимодействия можно ожидать при применении всех конкурентных блокаторов нервно-мышечной передачи.

*Антихолинэстеразные средства:* стероиды могут снижать эффект антихолинэстеразных средств при лечении миастении гравис.

*Противодиабетические средства:* поскольку кортикостероиды могут повышать концентрацию глюкозы в крови, может потребоваться коррекция дозы противодиабетических средств.

*Ингибиторы ароматазы (аминоглутетимид):* угнетение функции надпочечников, индуцированное аминоглутетимидом, может усугубить эндокринные изменения, вызванные длительной терапией глюкокортикоидами.

*Иммунодепрессанты:* метилпреднизолон обладает дополнительными иммуносупрессивными свойствами при одновременном применении с другими иммунодепрессантами; это может увеличить как терапевтические эффекты, так и побочные эффекты.

*Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВС) аспирин (ацетилсалициловая кислота) в высоких дозах:* при одновременном применении кортикостероидов с НПВС повышается риск желудочно-кишечного кровотечения и появления язв. Метилпреднизолон в больших дозах может привести к увеличению клиренса аспирина. При отмене метилпреднизолона повышение концентрации салицилатов в сыворотке крови может привести к увеличению риска токсичности салицилата.

*Препараты, выводящие калий:* при одновременном применении кортикостероидов с лекарственными средствами, выводящими калий (такими как диуретики, амфотерицин В, слабительные средства), необходимо тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития гипокалиемии. Также существует повышенный риск развития гипокалиемии при одновременном применении кортикостероидов с ксантином или  $\beta$ 2-агонистами.

## **Особенности применения**

### *Иммуносупрессивные эффекты/ повышенная восприимчивость к инфекциям*

Кортикостероиды могут повышать восприимчивость к инфекциям и маскировать некоторые симптомы инфекций; кроме того, на фоне кортикостероидной терапии 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, любой локализации в организме могут быть связаны с применением кортикостероидов в качестве монотерапии или в комбинации с другими иммунодепрессантами, влияющими на клеточный, гуморальный иммунитет или функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут быть как легкими, так и тяжелыми, а в некоторых случаях – летальными. При повышении дозы кортикостероидов частота развития инфекционных осложнений возрастает.

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

Кроме того, кортикостероиды следует с большой осторожностью применять пациентам с подтвержденными или подозреваемыми паразитарными инфекциями, например в случае стронгилоидоза (заражение угрицами). У таких больных иммуносупрессия, индуцированная кортикостероидами, может привести к стронгилоидозной гиперинфекции и диссеминации с распространенной миграцией личинок, что нередко сопровождается тяжелым энтероколитом и потенциально летальной септициемией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами.

Не существует единого мнения относительно роли кортикостероидов в терапии пациентов с септическим шоком. В ранних исследованиях сообщалось как о положительных, так и отрицательных последствиях применения кортикостероидов в этой клинической ситуации. Результаты исследований,

проводившихся позже, свидетельствовали о том, что кортикостероиды в качестве дополнительной терапии имели благоприятное влияние у пациентов с септическим шоком, у которых отмечали недостаточность надпочечников. Однако систематическое применение этих препаратов пациентам с септическим шоком не рекомендуется. По результатам систематического обзора данных исследований после назначения коротких курсов кортикостероидов в высоких дозах таким пациентам был сделан вывод об отсутствии доказательных данных в пользу такого применения этих препаратов. Однако метаанализ и обзор данных исследований показали, что более длительные (5–11 дней) курсы лечения кортикостероидами в низких дозах могут обуславливать снижение летальности, особенно у пациентов с септическим шоком, зависимым от вазопрессорной терапии.

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

Применение кортикостероидов при активном туберкулезе должно ограничиваться случаями фульминантного или диссеминированного туберкулеза – в этих случаях кортикостероиды применяют в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией. Если кортикостероиды показаны пациентам с латентным туберкулезом или виражом туберкулиновых проб, то лечение следует проводить под тщательным наблюдением врача, поскольку возможно обострение заболевания. При длительной кортикостероидной терапии таким пациентам необходимо назначать химиопрофилактические препараты.

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

### *Кровь и лимфатическая система*

Аспирин и нестероидные противовоспалительные средства в комбинации с кортикостероидами следует применять с осторожностью.

### *Иммунная система*

Могут развиваться 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 предосторожности, особенно если у пациента наблюдалась аллергия на какое-либо лекарственное средство.

### *Эндокринная система*

Кортикостероиды, применяемые в течение длительного периода в фармакологических дозах, могут угнетать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (вторичная адренкортикальная недостаточность). Степень и продолжительность адренкортикальной недостаточности варьируют у разных пациентов и зависят от дозы, частоты, времени применения, а также продолжительности терапии кортикостероидами. Этот эффект может быть минимизирован при применении альтернирующей терапии.

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

Надпочечниковая недостаточность, вызванная применением препарата, может быть минимизирована путем постепенного снижения дозы. Этот тип относительной недостаточности может удерживаться в течение нескольких месяцев после отмены терапии, следовательно, если в этот период возникнут стрессовые ситуации, то гормональную терапию необходимо возобновить. Поскольку может быть нарушена секреция минералокортикоидов, одновременно следует вводить электролиты и/или минералокортикоиды.

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

После резкого прекращения применения глюкокортикоидов может также развиваться синдром отмены стероидов, который 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 кортикостероиды могут вызывать или усиливать синдром Кушинга, пациентам с болезнью Кушинга следует избегать их применения.

Отмечается более выраженное влияние кортикостероидов на больных гипотиреозом.

### *Метаболизм и питание*

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

### *Психические расстройства*

При применении кортикостероидов возможны различные психические расстройства: от эйфории, бессонницы, изменений настроения, изменений личности до тяжелой депрессии с психотическими манифестациями. Кроме того, на фоне приема кортикостероидов может усиливаться уже существующая эмоциональная нестабильность и склонность к психотическим реакциям.

При применении системных кортикостероидов могут развиваться потенциально тяжелые психические расстройства (см. раздел «Побочные реакции»). Симптомы обычно возникают в течение нескольких дней или недель с момента начала терапии. Большинство реакций исчезают после снижения дозы или отмены препарата, хотя может потребоваться назначение специального лечения. Отмечали реакции со стороны психики при отмене кортикостероидов; их частота неизвестна. Пациентам/ лицам, которые за ними присматривают, следует рекомендовать обращаться к врачу, если у пациента развиваются любые нарушения со стороны психики, особенно если есть подозрения на то, что пациент находится в депрессивном настроении или у него возникли суицидальные мысли. Пациенты/ лица, которые за ними присматривают, должны проявлять бдительность в отношении психических расстройств, которые могут возникнуть во время применения или сразу после постепенного снижения дозы или отмены системных стероидов.

При применении кортикостероидов следует учитывать состояние пациента, особенно если пациент или его близкие родственники имеют серьезные психические расстройства (например, депрессия, биполярное расстройство или перенесенный психоз, вызванный применением кортикостероидов).

Если пациент, получающий стероидную терапию, подвергается воздействию необычного стрессового фактора, необходимо повысить дозу быстродействующих стероидов до, во время и после стрессовой ситуации.

### *Нарушения со стороны нервной системы*

Пациентам с судорогами, а также миастенией гравис следует применять кортикостероиды с осторожностью.

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

#### *Нарушения со стороны органов зрения*

При поражении глаз, вызванном вирусом простого герпеса, кортикостероиды следует применять с осторожностью, так как при этом возможна перфорация роговицы. Также важно наблюдать за пациентами с глаукомой или глаукомой в семейном анамнезе.

Поступали сообщения о нарушениях зрения при применении системных кортикостероидов или местных кортикостероидов.

Если у пациента возникают мутное зрение или другие нарушения зрения, пациент должен обратиться к врачу-офтальмологу для оценки возможных причин. Причинами могут быть катаракта, глаукома или такие редкие заболевания, как центральная серозная хориоретинопатия, о которых сообщалось после применения системных кортикостероидов или местных кортикостероидов.

При длительном применении кортикостероидов могут 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, которые применяют кортикостероиды, 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.

#### *Нарушения со стороны сердца*

Побочные реакции, связанные с применением глюкокортикоидов, со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как дислипидемия и артериальная гипертензия, могут вызвать у пациентов с факторами риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы дополнительные сердечно-сосудистые эффекты, если применять глюкокортикоиды в высоких дозах и длительными курсами. В связи с этим кортикостероиды следует разумно применять таким пациентам, а также учитывать модификацию факторов риска и в случае необходимости дополнительно мониторить сердечную деятельность. Применение

низких доз и назначение кортикостероидов через день может снизить частоту развития осложнений.

Пациентам с хронической сердечной недостаточностью системные кортикостероиды следует применять с осторожностью и только в случае крайней необходимости. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении лекарственного средства пациентам, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (поступали сообщения о перфорации миокарда).

#### *Нарушения со стороны сосудов*

У пациентов с артериальной гипертензией кортикостероиды следует применять с осторожностью.

Также необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, которые принимают лекарства от сердечных заболеваний, такие как дигоксин, поскольку кортикостероиды могут вызвать электролитные нарушения/гипокалиемию.

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 подвержены им.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Не существует единого мнения по поводу того, что именно кортикостероиды вызывают развитие язвенной болезни желудка в ходе терапии. Однако глюкокортикоидная терапия может маскировать симптомы пептической язвы, поэтому возможно возникновение перфорации или кровотечения без выраженного болевого синдрома.

В случае применения комбинации с НПВС риск развития желудочно-кишечных язв повышается.

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

Высокие дозы кортикостероидов могут вызвать развитие острого панкреатита.

#### *Гепатобилиарная система*

Сообщалось о гепатобилиарных расстройствах, которые имели обратимый характер после отмены препарата. В связи с этим следует проводить соответствующий мониторинг.

#### *Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата*

Сообщалось о случаях острой миопатии при применении кортикостероидов в высоких дозах, которые чаще выявляли у пациентов с расстройствами нейромышечной передачи (например, миастенией гравис) или у пациентов, получающих терапию антихолинергическими средствами, такими как средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (например, панкуроний). Эта острая миопатия – генерализованная, может поражать мышцы глаз и дыхательные мышцы и приводить к квадрипарезу. Возможно повышение уровня креатинкиназы. До улучшения клинического состояния или выздоровления после прекращения применения кортикостероидов может пройти от нескольких недель до нескольких лет.

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

#### *Почки и мочевыделительная система*

##### Склеродермический почечный криз.

У пациентов с системной склеродермией при приеме метилпреднизолона необходимо соблюдать осторожность, вследствие наблюдения увеличения частоты случаев развития склеродермического почечного криза (возможно с летальным исходом) с артериальной гипертензией и сниженным диурезом. Следует в установленном порядке контролировать артериальное давление и функцию почек (концентрацию креатинина плазмы крови). При подозрении на почечный криз необходимо более тщательно контролировать артериальное давление.

Кортикостероиды следует применять с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью.

#### *Результаты исследований*

При применении гидрокортизона или кортизона в средних и высоких дозах возможно повышение артериального давления, задержка солей и воды, увеличение экскреции калия. Эти эффекты реже отмечают при применении синтетических производных этих препаратов, кроме случаев, когда применяются высокие дозы. Рекомендуется соблюдение диеты с ограничением потребления

соли и прием калиевых пищевых добавок. Все кортикостероиды повышают экскрецию кальция.

### *Травмы*

Системные кортикостероиды не следует применять в высоких дозах при лечении пациентов с травматическими поражениями головного мозга.

### *Другое*

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять это лекарственное средство.

Длительное лечение пациентов пожилого возраста следует проводить с осторожностью, поскольку пожилые люди более подвержены побочным эффектам, которые могут возникать при приеме глюкокортикоидов, например остеопороз и задержка жидкости в организме, которая может привести к повышению артериального давления.

Одновременное применение фторхинолонов и глюкокортикоидов повышает риск повреждения сухожилий, особенно у пациентов пожилого возраста.

Поскольку возникновение осложнений при лечении глюкокортикоидами 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 режима применения – ежедневного или прерывистым курсом.

При проведении лечения кортикостероидами следует назначать минимальную дозу, которая обеспечивает достаточный терапевтический эффект, и когда становится возможным снижение дозы, его следует проводить постепенно.

После применения системных кортикостероидов сообщалось о развитии феохромоцитомного криза, который может привести к летальному исходу. Пациентам с подозреваемой или установленной феохромоцитомой кортикостероиды следует назначать только после соответствующей оценки соотношения риска и пользы.

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

Влияние кортикостероидов на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не было систематически оценено. Во время лечения кортикостероидами возможно возникновение таких побочных реакций, как головокружение, вертиго, нарушение зрения, усталость. В этом случае пациентам не следует управлять автотранспортом или другими механизмами.

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

### *Беременность.*

Результаты исследований на животных показали, что введение самкам кортикостероидов в высоких дозах может приводить к возникновению пороков развития плода.

Несмотря на результаты исследований у животных, при применении этого лекарственного средства во время беременности возможность причинения вреда для плода является маловероятной. Исследований влияния кортикостероидов на репродуктивную функцию человека не проводилось. Поскольку нет надлежащих доказательных данных относительно безопасности кортикостероидов при их применении беременным женщинам, эти препараты во время беременности следует назначать только при крайней необходимости.

Некоторые кортикостероиды легко проникают через плацентарный барьер. В одном ретроспективном исследовании у матерей, принимавших кортикостероиды, отмечалось увеличение частоты случаев низкого веса новорожденных. Хотя недостаточность надпочечников у новорожденных, подвергавшихся воздействию кортикостероидов внутриутробно, отмечается редко, новорожденные от матерей, которые получали достаточно высокие дозы кортикостероидов во время беременности, должны находиться под тщательным наблюдением для возможности своевременного выявления признаков недостаточности надпочечников.

Влияние кортикостероидов на течение и последствия родов неизвестно.

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

### *Период кормления грудью.*

Кортикостероиды выделяются в грудное молоко. Кортикостероиды, выделяемые в грудное молоко, могут подавлять рост и влиять на эндогенное продуцирование глюкокортикоидов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Поскольку надлежащие исследования влияния кортикостероидов на

репродуктивную функцию людей не проводились, матерям, которые кормят грудью, это лекарственное средство следует применять лишь в тех случаях, когда польза от применения превышает потенциальный риск для младенца.

При назначении кортикостероидов беременным и женщинам, которые кормят грудью, или женщинам, планирующим беременность, следует тщательно оценить соотношение пользы от применения препарата для матери и потенциального риска для плода/ребенка.

*Фертильность.*

Доказательства влияния кортикостероидов на фертильность отсутствуют.

### **Способ применения и дозы**

Начальная доза для взрослых может составлять от 4 мг до 48 мг метилпреднизолона в сутки, в зависимости от характера заболевания. При менее тяжелых заболеваниях обычно бывают достаточными и более низкие дозы, хотя отдельным больным могут потребоваться более высокие стартовые дозы. Высокие дозы могут применяться при таких заболеваниях и состояниях, как рассеянный склероз (200 мг/сут), отек мозга (200–1000 мг/сут) и трансплантация органов (до 7 мг/кг/сут).

Если в результате терапии достигнут удовлетворительный эффект, следует подобрать больному индивидуальную поддерживающую дозу путем постепенного уменьшения начальной дозы через определенные промежутки времени до тех пор, пока не будет найдена самая низкая доза, которая позволит поддерживать достигнутый клинический эффект. Следует помнить, что необходим постоянный контроль режима дозирования препарата. Могут возникнуть ситуации, при которых нужно корректировать дозу; к ним относятся изменения клинического состояния, обусловленные наступлением ремиссии или обострения заболевания, индивидуальная реакция больного на препарат, а также влияние на больного стрессовых ситуаций, прямо не связанных с основным заболеванием, на которое направлена терапия; в последнем случае может возникнуть необходимость увеличить дозу препарата на определенный период времени, что зависит от состояния больного. Нужная доза может варьировать и должна подбираться индивидуально, в зависимости от характера заболевания и реакции больного на терапию.

Дозировка препарата должна быть индивидуальной и основываться на оценке течения заболевания и клинического эффекта.

Отмену препарата нельзя проводить внезапно – это следует делать постепенно.

## *Альтернирующая терапия*

Альтернирующая терапия – это такой режим дозирования кортикостероидов, при котором удвоенная суточная доза кортикостероида назначается через день, утром. Целью такого вида терапии является достижение у больного, нуждающегося в длительной терапии, максимального клинического эффекта и при этом сведение к минимуму некоторых нежелательных эффектов, таких как угнетение гипофизарно-надпочечниковой системы, синдром Кушинга, синдром отмены кортикостероидов и замедление роста у детей.

## **Дети**

Лекарственное средство применяют в педиатрической практике.

Следует тщательным образом следить за особенностями развития и роста детей, в т. ч. младенцев, при применении длительной терапии кортикостероидами.

У детей, которые получают глюкокортикоиды ежедневно в течение длительного времени по несколько раз в сутки, может отмечаться задержка роста. Поэтому такой режим дозирования следует использовать только по серьезным показаниям. Применение альтернирующей терапии, как правило, дает возможность избежать этого побочного эффекта или свести его к минимуму (см. раздел «Способ применения и дозы. Альтернирующая терапия»).

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

Высокие дозы кортикостероидов могут вызвать панкреатит у детей.

## **Передозировка**

Клинический синдром острой передозировки кортикостероидов не зарегистрирован. Сообщения об острой токсичности и/или смерти после передозировки кортикостероидов поступали редко. Специфического антидота при передозировке не существует; проводится поддерживающее и симптоматическое лечение. Метилпреднизолон выводится при диализе.

## **Побочные реакции**

Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); неизвестно (частоту нельзя определить по имеющимся данным).

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы).

Неизвестно: синдром лизиса опухоли, саркома Капоши.

Инфекции и инвазии.

Часто: инфекции.

Неизвестно: оппортунистические инфекции.

Нарушения со стороны иммунной системы.

Неизвестно: гиперчувствительность к лекарственному средству (включая анафилактические и подобные реакции, в частности циркуляционный шок, остановка сердца, бронхоспазм).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.

Неизвестно: лейкоцитоз.

Нарушения со стороны эндокринной системы.

Часто: ингибирование эндогенной секреции АКТГ и кортизола (при длительном применении), синдром Кушинга.

Неизвестно: гипопитуитаризм, синдром отмены стероидов.

Метаболические и алиментарные расстройства.

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), эпидуральный липоматоз, повышенная концентрация мочевины в крови, отрицательный баланс азота (из-за катаболизма белка).

Психические расстройства.

Часто: нарушение настроения, состояние эйфории. У детей наиболее частыми побочными реакциями были перепады настроения, патологическое поведение, бессонница, раздражительность.

Неизвестно: изменение настроения, психологическая зависимость, суицидальное мышление, психозы (в том числе мания, бред, галлюцинации и шизофрения или

усиление шизофрении), психическое расстройство, спутанность сознания, тревожность, изменения личности, патологическое поведение, бессонница, раздражительность.

#### Нарушения со стороны нервной системы.

Неизвестно: повышение внутричерепного давления [с отеком диска зрительного нерва (доброкачественная внутричерепная гипертензия)], судороги, амнезия, когнитивное расстройство, головокружение, головная боль.

#### Нарушения со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.

Неизвестно: вертиго.

#### Нарушения со стороны органов зрения.

Часто: катаракта.

Неизвестно: глаукома, экзофтальм, истончение склеры и роговицы, хориоретинопатия, затуманенное зрение.

#### Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Часто: артериальная гипертензия.

Неизвестно: артериальная гипотензия, артериальная эмболия, тромботические явления.

Застойная сердечная недостаточность (у пациентов со склонностью к ее развитию), сердечная аритмия, разрыв миокарда после инфаркта миокарда.

#### Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.

Неизвестно: легочная эмболия, икота.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто: пептическая язва (может быть с перфорацией и кровотечением).

Неизвестно: желудочное кровотечение, перфорация кишечника, панкреатит, перитонит, язвенный эзофагит, эзофагит, вздутие живота, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота.

#### Нарушения со стороны гепатобилиарной системы.

Неизвестно: повышение уровня печеночных ферментов.

### Нарушение со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто: периферический отек, кровоподтеки, атрофия кожи, акне.

Неизвестно: ангионевротический отек, гирсутизм, петехии, телеангиэктазия, стрии кожи, гипо- и гиперпигментация кожи, сыпь, эритема, гипергидроз, зуд, крапивница.

### Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани.

Часто: задержка роста (у детей), мышечная слабость, остеопороз.

Неизвестно: остеонекроз, патологические переломы, атрофия мышц, нейропатическая артропатия, артралгия, миалгия.

### Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.

Неизвестно: склеродермический почечный криз\*.

### Нарушения функции репродуктивной системы и молочных желез.

Неизвестно: нерегулярные менструации.

### Общие расстройства.

Часто: нарушение заживления ран.

Неизвестно: утомляемость, общее недомогание.

### Исследования.

Часто: снижение уровня калия в крови.

Неизвестно: повышение уровня печеночных ферментов аланинаминотрансаминазы, аспартатаминотрансаминазы и повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение внутриглазного давления, снижение толерантности к углеводам, повышение уровня кальция в моче, угнетение реакций при проведении кожных тестов.

### Повреждения.

Неизвестно: разрыв сухожилия (в частности ахиллова сухожилия), компрессионный перелом позвоночника.

\* Среди различных популяций возникновение склеродермического почечного криза варьируется. Наибольший риск отмечается у пациентов с диффузной склеродермией. Самый низкий риск был отмечен у пациентов с ограниченной

склеродермией (2%) и ювенильной склеродермией (1%).

**Срок годности**

5 лет.

**Условия хранения**

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

**Упаковка**

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

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Орион Корпорейшн.

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

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия.

**Источник инструкции**

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