

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ

ДП - 004809 - 190418

СОГЛАСОВАНО

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН-НАТИВ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Метилпреднизолон-натив

Международное непатентованное наименование: метилпреднизолон

Лекарственная форма: таблетки

Состав на 1 таблетку:

Компонент	Количество, мг	
<i>Действующее вещество:</i>		
Метилпреднизолон	4,0	16,0
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Лактозы моногидрат	70,0	131,0
Крахмал кукурузный	38,0	72,0
Желатин	2,0	4,0
Магния стеарат	1,0	2,0
Тальк	5,0	10,0

Описание: Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и с риской для деления на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: глюкокортикостероидное средство

Код АТХ: N02AB04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Влияние на воспалительный процесс и иммунный ответ

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

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

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

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

Влияние на углеводный и белковый обмен

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

Влияние на жировой обмен

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

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

Метилпреднизолон является синтетическим ГКС.

Фармакокинетика

Фармакокинетика метилпреднизолона линейная и не зависит от метода введения.

Всасывание

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

Распределение

Связь метилпреднизолона с белками (альбумином и транскортином) составляет примерно

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

Метилпреднизолон, как и другие вещества, метаболизирующиеся посредством изофермента СУР3А4, может также включаться в процесс мембранного транспорта аденозинтрифосфата, что влияет на его распределение в тканях и взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Метилпреднизолон широко распределяется в ткани, проникает через гематоэнцефалический барьер и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Метаболизм метилпреднизолона осуществляется в печени и качественно сходен с метаболизмом кортизола. Основные метаболиты - 20β-гидроксиметилпреднизолон и 20β-гидрокси-6α-метилпреднизолон. Метаболизм осуществляется преимущественно посредством изофермента СУР3А4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Как и многие другие субстраты изофермента СУР3А4, метилпреднизолон может также являться субстратом АТФ-связанных транспортных белков Р-гликопротеина, влияющих на распределение в тканях и взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Выведение

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

Метилпреднизолон - ГКС с промежуточной продолжительностью действия. За счет внутриклеточной активности выявляется выраженное различие между периодом полувыведения ($T_{1/2}$) метилпреднизолона из плазмы крови (от 1,8 часа до 5,2 часа) и $T_{1/2}$ из организма в целом (примерно 12-36 часов). Фармакотерапевтическое действие сохраняется даже тогда, когда концентрация метилпреднизолона в плазме крови не определяется.

Показания к применению

Эндокринные заболевания

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

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

Неэндокринные заболевания

1. Заболевания опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматические) (в качестве дополнительной терапии кратковременно для выведения из острого состояния или при обострении)

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

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

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

3. Кожные заболевания

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

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

- Сезонный или круглогодичный аллергический ринит.

- Сывороточная болезнь.
- Бронхиальная астма.
- Реакции повышенной чувствительности к лекарственным препаратам.
- Контактный дерматит.
- Атопический дерматит.

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

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

6. Заболевания органов дыхания

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

7. Гематологические заболевания

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

8. Онкологические заболевания (в качестве паллиативной терапии)

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

9. Отечный синдром

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

10. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (для выведения пациента из критического состояния)

- Язвенный колит.
- Регионарный энтерит.

11. Заболевания нервной системы

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

12. Трансплантация органов

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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата в анамнезе.
- Системные грибковые инфекции.
- Одновременное применение живых и ослабленных вакцин с иммуносупрессивными дозами метилпреднизолона.
- Повреждение головного мозга вследствие черепно-мозговой травмы.
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью

Препарат Метилпреднизолон-натив должен применяться с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; эзофагит; гастрит; острая или латентная пептическая язва; кишечный анастомоз (в ближайшем анамнезе); язвенный колит с угрозой перфорации или абсцесса; дивертикулит; сахарный диабет и предрасположенность к нему; гиперлипидемия; миастения gravis; остеопороз; гипотиреоз; гипертиреоз; острый психоз; острый и подострый инфаркт миокарда; хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; судороги; тяжелые нарушения функции печени (особенно сопровождающееся гипоальбуминемией) или почек; открытоугольная глаукома; простой герпес (глазная форма); ветряная оспа; корь; стронгилоидоз; СПИД, ВИЧ-инфекция; активный или латентный туберкулез; тяжелые бактериальные или вирусные инфекционные заболевания (увеличивает риск

развития суперинфекции, маскирует симптомы заболевания), допустимо применение препарата только на фоне специфической противомикробной терапии; у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в настоящее время или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений; у детей (особенно в случае длительной терапии); пациенты пожилого и старшего возраста (повышенный риск развития остеопороза и артериальной гипертензии); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

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

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

Влияние ГКС на течение и исход родов неизвестно.

Период грудного вскармливания

ГКС выделяются с грудным молоком, поэтому при необходимости назначения препарата Метилпреднизолон-натив грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Взрослые

Начальная доза может составлять от 4 мг до 48 мг метилпреднизолона в сутки, в зависимости от характера заболевания. При менее тяжелых заболеваниях обычно достаточно применения в более низких дозах, хотя отдельным пациентам могут потребоваться и более высокие дозы. Высокие дозы метилпреднизолона могут потребоваться при таких заболеваниях и состояниях, как рассеянный склероз (200 мг в сутки), отек мозга (200-1000 мг в сутки) и трансплантация органов (до 7 мг/кг в сутки). Если через достаточный период времени не будет получен удовлетворительный клинический эффект, препарат следует отменить и назначить пациенту другой вид терапии.

Дети

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

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

Отмена метилпреднизолона

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

Коррекция дозы

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

зависящий от состояния пациента.

Альтернирующая терапия

Альтернирующая терапия - это такой режим дозирования, при котором удвоенная суточная доза метилпреднизолона вводится через день утром. Целью такой терапии является достижение у пациента, принимающего препарат в течение длительного времени, максимального клинического эффекта и при этом сведение к минимуму некоторых нежелательных эффектов, таких как подавление гипофизарно-надпочечниковой системы, синдром Иценко-Кушинга, синдром отмены ГКС и задержка роста у детей.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов.

Инфекционные и паразитарные заболевания: оппортунистическая инфекция, инфекция, маскирование инфекции, активизация скрытой инфекции, перитонит*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкоцитоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: метаболический ацидоз, задержка натрия, задержка жидкости в организме, повышенное выведение калия из организма и гипокалиемический алкалоз, отрицательный азотистый баланс, обусловленный катаболизмом белков, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, снижение толерантности к углеводам, повышенная потребность в инсулине или пероральных гипогликемических лекарственных средствах у пациентов с сахарным диабетом, липоматоз, повышенный аппетит (может вызывать увеличение массы тела).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия, миалгия, «стероидная» миопатия, мышечная слабость, мышечная атрофия, нейропатическая артропатия, остеопороз, остеонекроз, патологические переломы, задержка роста у детей.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: пептическая язва с возможным прободением и кровотечением, желудочное кровотечение, панкреатит, эзофагит, язвенный эзофагит, перфорация стенки кишечника, вздутие живота, боль в области живота, диарея, диспепсия, тошнота.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации кальция в моче, снижение концентрации калия в плазме крови, подавление реакций при проведении кожных проб, повышение концентрации мочевины в плазме крови. После лечения ГКС наблюдалось повышение активности аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ) и щелочной фосфатазы в плазме крови. Обычно эти изменения незначительны, не

связаны с какими-либо клиническими синдромами и обратимы после прекращения лечения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: ангионевротический отек, акне, гирсутизм, медленное заживление ран, петехии и экхимозы, истончение и снижение прочности кожи, эритема, гипергидроз, кожный зуд, сыпь, атрофия кожи, стрии, крапивница.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нарушения менструального цикла.

Нарушения со стороны эндокринной системы: синдром «отмены» ГКС, развитие синдрома Иценко-Кушинга, подавление гипофизарно-надпочечниковой системы.

Нарушения психики: неадекватное поведение, аффективные нарушения (в том числе, эмоциональная лабильность, депрессия, эйфория, лекарственная зависимость, суицидальные мысли), беспокойство, спутанность сознания, бессонница, раздражительность, психические расстройства, колебания настроения, изменения личности, психотическое поведение, психотические нарушения (в том числе, мания, делизии, галлюцинации и шизофрения (или обострение шизофрении)).

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

Нарушения со стороны органа зрения: катаракта, повышение внутриглазного давления с риском повреждения зрительного нерва, экзофтальм, хориоретинопатия, глаукома, истончение роговицы и склеры.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (анафилактическая и анафилактоидная реакция).

Нарушения со стороны сердца: хроническая сердечная недостаточность (у предрасположенных пациентов).

Нарушения со стороны сосудов: тромбоз, повышение артериального давления, снижение артериального давления, тромбоэмболия легочной артерии.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: повышенная утомляемость, слабость, периферические отеки, недомогание.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: компрессионный перелом

позвоночника, асептический эпифизионекроз кортикального слоя костей, разрыв сухожилия, в частности ахиллова сухожилия.

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

Передозировка

Клинический синдром острой передозировки метилпреднизолона не описан. Сообщения о случаях острой токсичности при передозировке метилпреднизолона крайне редки. Специфического антидота не существует. Частый повторный прием (ежедневно или несколько раз в неделю) в течение длительного времени может привести к развитию синдрома Иценко-Кушинга и других осложнений, характерных для длительной терапии ГКС. Лечение симптоматическое. Метилпреднизолон выводится при диализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингибиторы изофермента СУР3А4 - лекарственные препараты, угнетающие изофермент СУР3А4, снижают печеночный клиренс и повышают плазменную концентрацию субстратов этого изофермента, например, метилпреднизолона. При одновременном применении с ингибитором изофермента СУР3А4 может потребоваться коррекция дозы метилпреднизолона, во избежание явлений передозировки.

Индукторы изофермента СУР3А4 - лекарственные препараты, индуцирующие изофермент СУР3А4, обычно повышают печеночный клиренс, что в свою очередь приводит к снижению плазменной концентрации лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента СУР3А4. При одновременном применении с метилпреднизолоном может потребоваться увеличение дозы метилпреднизолона для достижения необходимого эффекта.

Субстраты изофермента СУР3А4 - при одновременном применении с другим субстратом изофермента СУР3А4 печеночный клиренс метилпреднизолона может либо уменьшаться, либо увеличиваться. В этих случаях необходима соответствующая коррекция дозы. Существует вероятность, что побочные явления на фоне приема метилпреднизолона могут возникать чаще при одновременном применении с другим субстратом изофермента СУР3А4.

Фармакокинетические взаимодействия метилпреднизолона с лекарственными средствами различных фармакологических групп представлены в Таблице 1.

Фармакокинетические взаимодействия

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров
Антибактериальные лекарственные препараты: • изониазид	Ингибитор изофермента СYP3A4. Кроме того, существует вероятность, что метилпреднизолон увеличивает степень ацетилирования и клиренс изониазида.
Антибиотики, противотуберкулезные лекарственные препараты: • рифампицин	Индуктор изофермента СYP3A4.
Пероральные антикоагулянты	Влияние метилпреднизолона на действие пероральных антикоагулянтов различно. Имеются сообщения, как об усилении, так и ослаблении их эффекта при одновременном применении с метилпреднизолоном. Таким образом, следует регулярно контролировать коагулограмму для поддержания дозы антикоагулянтов достаточной для обеспечения адекватного эффекта.
Противоэпилептические лекарственные средства: • карбамазепин	Индуктор изофермента СYP3A4 (и субстрат).
Противоэпилептические средства: • фенobarбитал • фенитоин	Индукторы изофермента СYP3A4.
Н-холинолитики (миорелаксанты)	Метилпреднизолон может влиять на холинолитические лекарственные средства. Имеются сообщения о развитии острой миопатии при одновременном применении высоких доз метилпреднизолона и н-холинолитиков. У пациентов, получающих одновременно метилпреднизолон, отмечали антагонизм эффектов панкурония и векурония. Данный эффект можно ожидать при применении всех конкурентных н-холинолитиков.
Ингибиторы холинэстеразы	Метилпреднизолон может снижать эффект ингибиторов холинэстеразы у пациентов с миастенией gravis.
Гипогликемические лекарственные препараты	Так как метилпреднизолон может повышать концентрацию глюкозы в плазме крови, следует корректировать дозу гипогликемических лекарственных препаратов.
Противорвотные лекарственные препараты: • апрепитант • фосапрепитант	Ингибиторы изофермента СYP3A4 (и субстраты).
Ингибиторы ароматазы: • аминоклутетимид	Подавление функции надпочечников, индуцированное аминоклутетимидом, может препятствовать эндокринным изменениям, вызванным длительной терапией метилпреднизолоном.
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов:	Ингибитор изофермента СYP3A4 (и субстрат).

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров
• дилтиазем	
Грейпфрутовый сок	Ингибитор изофермента CYP3A4.
Иммунодепрессанты: • циклоспорин	Ингибитор изофермента CYP3A4 (и субстрат). При одновременном применении циклоспорина и метилпреднизолона отмечается взаимное угнетение метаболизма, что может привести к повышению плазменных концентраций одного или обоих лекарственных препаратов. Таким образом, существует возможность, что побочные эффекты, возникающие на фоне применения каждого из лекарственных препаратов, могут возникать чаще при их одновременном применении. При совместном применении этих лекарственных препаратов были отмечены случаи возникновения судорог.
Иммунодепрессанты: • циклофосфамид • такролимус	Субстраты изофермента CYP3A4.
Антибиотики-макролиды: • кларитромицин • эритромицин	Ингибиторы изофермента CYP3A4 (и субстраты).
Антибиотики-макролиды: • тролеандомицин	Ингибитор изофермента CYP3A4.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): • высокие дозы аспирина (ацетилсалициловая кислота)	При одновременном применении метилпреднизолона и НПВП может повышаться риск возникновения желудочно-кишечного кровотечения и изъязвления. Метилпреднизолон может повышать клиренс аспирина, принимаемого в высоких дозах длительное время. При этом снижение концентрации салицилатов в плазме крови может привести к повышенному риску развития токсичности салицилатов при отмене метилпреднизолона.
Лекарственные препараты, снижающие концентрацию калия в плазме крови	При одновременном применении метилпреднизолона и лекарственных препаратов, снижающих концентрацию калия в плазме крови (например, диуретиков), пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития гипокалиемии. Также следует учитывать, что существует повышенный риск развития гипокалиемии при одновременном применении метилпреднизолона и ксантинов или β_2 -агонистов.
Противовирусные лекарственные препараты: • ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы изофермента CYP3A4 (и субстраты). Ингибиторы протеазы ВИЧ, такие как индинавир и ритонавир, могут повышать концентрацию метилпреднизолона в плазме крови. Метилпреднизолон может усиливать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, что будет приводить к снижению их концентрации в плазме крови.

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

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

Олеандомицин, кетоконазол, итраконазол, дилтиазем, пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы, грейпфрутовый сок могут подавлять метаболизм метилпреднизолона и снижать его клиренс, увеличивать период полувыведения ($T_{1/2}$), а также терапевтические и токсические эффекты метилпреднизолона. В этом случае, чтобы избежать явлений передозировки, следует снизить дозу метилпреднизолона.

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

Из-за возникающей гипокалиемии метилпреднизолон повышает токсичность *сердечных гликозидов* (развитие аритмий).

Тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, другие ГКС и амфотерицин В повышают риск развития гипокалиемии, *натрийсодержащие* лекарственные средства - отеков и повышения артериального давления.

Алкоголь повышает опасность развития язвы ЖКТ и кровотечения.

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

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

Метилпреднизолон снижает действие *гипогликемических* лекарственных препаратов.

Одновременное назначение *антацидов* снижает всасывание метилпреднизолона.

Высокие дозы метилпреднизолона снижают эффективность *соматотропина*.

Андрогены в комбинации с метилпреднизолоном увеличивают риск развития отеков.

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

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

Антитиреоидные лекарственные препараты и *тиреоидные* гормоны: клиренс метилпреднизолона снижается при гипотиреозе и повышается при гипертиреозе, поэтому дозу метилпреднизолона следует подбирать на основании результатов функциональных тестов. Метилпреднизолон ускоряет метаболизм *мексилетина*, что приводит к снижению плазменной концентрации препарата, особенно у «быстрых» ацетиляторов.

Возможно подавление реакций при проведении кожных проб при применении препарата

Метилпреднизолон-натив.

Особые указания

- Поскольку осложнения терапии метилпреднизолоном зависят от величины дозы и длительности лечения, в каждом конкретном случае на основании анализа соотношения риск/польза принимают решение о необходимости такой терапии, а также определяют длительность лечения и частоту приема.
- Препарат Метилпреднизолон-натив следует применять в наиболее низкой эффективной дозе, обеспечивающей достаточный терапевтический эффект, при необходимости снижение дозы следует проводить постепенно.
- 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. Психологические эффекты отмечались в связи с отменой метилпреднизолона, частота развития этих эффектов не известна.
- Пациентов и/или их родственников следует предупредить, что в случае появления изменений в психологическом статусе пациента (особенно при развитии депрессивного состояния и суицидальных попыток) необходимо обратиться за медицинской помощью. Также следует предупредить пациентов или их родственников о возможности развития психических нарушений во время или сразу после снижения дозы препарата или полной его отмены.
- Пациентам, которые могут подвергнуться воздействию стресса на фоне терапии метилпреднизолоном, показано увеличение дозы препарата до, во время и после стрессовой ситуации.
- Хотя контролируемые клинические исследования показали, что метилпреднизолон эффективно ускоряет процесс выздоровления при обострении рассеянного склероза, не установлено, что метилпреднизолон влияет на исход и на патогенез данного заболевания. Исследования также показали, что для достижения значимого эффекта необходимо вводить достаточно высокие дозы метилпреднизолона.
- Имеются сообщения о развитии эпидурального липоматоза у пациентов, получающих

метилпреднизолон, обычно при длительной терапии высокими дозами.

- Пациентам, получающим лечение метилпреднизолоном в дозах, оказывающих иммунодепрессивное действие, противопоказано введение живых или живых ослабленных вакцин, но можно вводить убитые или инактивированные вакцины, однако реакция на введение таких вакцин может быть снижена. Пациентам, получающим лечение метилпреднизолоном в дозах, не оказывающих иммунодепрессивного действия, по соответствующим показаниям может проводиться иммунизация.

- На фоне терапии метилпреднизолоном некоторые инфекции могут протекать в стертой форме, кроме того, могут развиваться новые инфекции. При применении метилпреднизолона возможно снижение устойчивости к инфекциям, а также снижение способности организма к локализации инфекционного процесса. Развитие инфекций, вызываемых различными патогенными организмами, такими как вирусы, бактерии, грибы, простейшие или гельминты, которые локализуются в различных системах организма человека, может быть связано с применением метилпреднизолона как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами, воздействующими на клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет или на функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут протекать легко, однако, в ряде случаев возможно тяжелое течение и даже летальный исход. Причем, чем более высокие дозы метилпреднизолона применяются, тем выше вероятность развития инфекционных осложнений.

- Применение метилпреднизолона при активном туберкулезе следует ограничить случаями молниеносного и диссеминированного туберкулеза, когда ГКС применяются для лечения заболевания в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией. Если препарат назначают пациентам с латентным туберкулезом или с положительными туберкулиновыми пробами, то лечение следует проводить под строгим врачебным контролем, поскольку возможна реактивация процесса. Во время продолжительного лечения метилпреднизолоном такие пациенты должны получать соответствующее профилактическое лечение.

- Препарат следует применять с осторожностью при поражении глаз, вызванном вирусом простого герпеса, поскольку при этом возможна перфорация роговицы.

- ГКС, включая метилпреднизолон, могут приводить к повышению концентрации глюкозы в крови, ухудшать течение имеющегося сахарного диабета и на фоне длительной терапии могут приводить к предрасположенности к сахарному диабету.

- Длительное использование метилпреднизолона может привести к возникновению задней субкапсулярной катаракты, глаукомы с возможным поражением зрительного нерва

и провоцировать присоединение вторичной глазной грибковой или вирусной инфекции.

- Терапия метилпреднизолоном может привести к развитию центральной серозной хориоретинопатии, что в свою очередь может привести к отслойке сетчатки.
- Дети, получающие длительную терапию метилпреднизолоном, находятся в группе повышенного риска развития внутричерепной гипертензии.
- Применение высоких доз метилпреднизолона может приводить к развитию панкреатита у детей.
- При применении метилпреднизолона могут развиваться аллергические реакции (например, ангионевротический отек). Поэтому следует принять меры предосторожности при применении препарата Метилпреднизолон-натив, особенно у пациентов с аллергическими реакциями на лекарственные препараты в анамнезе.
- Средние и высокие дозы гидрокортизона или кортизона могут вызывать повышение артериального давления, задержку ионов натрия и воды и повышенную экскрецию калия. Эти эффекты менее вероятны при использовании синтетических ГКС (в т.ч. метилпреднизолона), за исключением случаев, когда они применяются в высоких дозах. Необходимо ограничение потребления поваренной соли с пищей и назначение лекарственных средств калия. Все ГКС увеличивают выведение кальция.
- Системные ГКС, в том числе и препарат Метилпреднизолон-натив, не показаны и не должны применяться для лечения травматического повреждения головного мозга. Было выявлено увеличение летальности через 2 недели или 6 месяцев после травмы головы у пациентов, получавших лечение метилпреднизолона сукцинатом натрия. Прямой связи с введением метилпреднизолона сукцината натрия отмечено не было.
- Остеопороз является частой и, в то же время, редко диагностируемой побочным эффектом, развивающимся при длительном применении высоких доз метилпреднизолона.
- У детей, получающих препарат Метилпреднизолон-натив длительно ежедневно по несколько раз в сутки, может отмечаться задержка роста, поэтому такой режим дозирования следует применять только по абсолютным показаниям. Применение альтернирующей терапии обычно позволяет избежать или свести к минимуму этот побочный эффект. При применении препарата Метилпреднизолон-натив у детей следует тщательно наблюдать пациентов на предмет нормального роста и развития.
- Проявления вторичной недостаточности коры надпочечников, развивающейся на фоне терапии метилпреднизолоном, можно свести к минимуму постепенным снижением дозы. Этот тип относительной недостаточности может наблюдаться в течение нескольких месяцев после окончания лечения, поэтому в любых стрессовых ситуациях в этот период следует вновь назначить метилпреднизолон.

- Отмечается более выраженный эффект метилпреднизолона у пациентов с гипотиреозом и циррозом печени.
- Пациенты, получающие лекарственные средства, 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. Не существует единого мнения о вероятности развития пептической язвы в ходе терапии метилпреднизолоном. Терапия метилпреднизолоном может маскировать симптомы пептической язвы, в связи, с чем возможно возникновение перфорации или кровотечения без выраженного болевого синдрома. Терапия ГКС может маскировать симптомы перитонита, а также другие признаки и симптомы, связанные с нарушением функции ЖКТ, такие как перфорация, обструкция и панкреатит. При одновременном применении с НПВП риск образования язв ЖКТ повышается.
- Применение метилпреднизолона в высоких дозах может приводить к развитию острого панкреатита.
- Имеются сообщения о развитии обратимого поражения печени, которое купируется на фоне отмены терапии. В связи с этим следует проводить соответствующий мониторинг.
- Такие побочные реакции, возникающие при применении метилпреднизолона, со стороны сердечно-сосудистой системы, как дислипидемия и повышение артериального давления, могут провоцировать у предрасположенных пациентов новые реакции в случае применения высоких доз препарата Метилпреднизолон-натив и длительного лечения. В связи с этим, следует с осторожностью принимать метилпреднизолон у предрасположенных к сердечно-сосудистым заболеваниям пациентов и уделять особое внимание дополнительному мониторингу состояния сердечно-сосудистой системы.
- Сообщалось о случаях тромбозов, включая венозную тромбоземболию, при применении ГКС. Поэтому ГКС следует применять с осторожностью у пациентов с тромбоземболическими осложнениями в настоящее время или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений.
- Метилпреднизолон следует назначать с осторожностью при язвенном колите, если существует угроза перфорации стенок ЖКТ, развития абсцесса или другой гнойной инфекции, а также при дивертикулите, при наличии свежих кишечных анастомозов, при активной или латентной пептической язве, почечной недостаточности, артериальной гипертензии, остеопорозе, миастении *gravis*.
- Сообщалось о случаях (в том числе с летальным исходом) развития кризов у пациентов, страдающих феохромоцитомой, получающих системную терапию ГКС, в том

числе метилпреднизолоном. У пациентов с подозрением на феохромоцитому или с подтвержденным заболеванием метилпреднизолон следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

- Отмечены случаи развития саркомы Капоши у пациентов, получавших терапию метилпреднизолоном (при их отмене может наступить клиническая ремиссия).
- Эффективность метилпреднизолона при септическом шоке сомнительна. Результаты систематического обзора применения метилпреднизолона короткими курсами в высоких дозах не поддерживают возможность его применения в таком режиме. Однако предполагается, что применение метилпреднизолона длительными курсами (5-11 дней) в низких дозах может снизить летальность.
- При применении метилпреднизолона в терапевтических дозах в течение длительного периода может развиваться супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (вторичная адренкортикальная недостаточность). Степень и длительность адренкортикальной недостаточности индивидуальны у каждого пациента и зависят от дозы, частоты применения, времени приема и длительности терапии. Выраженность данного эффекта можно уменьшить с помощью применения препарата через день, либо постепенным снижением дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- Кроме того, развитие острой надпочечниковой недостаточности, приводящей к летальному исходу, возможно при резкой отмене препарата Метилпреднизолон-натив.
- Так как метилпреднизолон может усиливать клинические проявления синдрома Иценко-Кушинга, следует избегать применения метилпреднизолона у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.
- Острая миопатия наиболее часто развивается при применении высоких доз метилпреднизолона у пациентов с нарушенной нервно-мышечной передачей (например, при миастении gravis) или у пациентов, одновременно получающих н-холинолитики такие как периферические миорелаксанты (например, панкурония бромид). Такая острая миопатия носит генерализованный характер, может поражать мышцы глаза и дыхательной системы, приводить к развитию тетрапареза. Возможно повышение уровня креатинкиназы. При этом улучшение или выздоровление после отмены метилпреднизолона может произойти лишь через многие недели или даже через несколько лет.
- Синдром «отмены», по-видимому, не относящийся к надпочечниковой недостаточности, также может возникать вследствие резкой отмены препарата Метилпреднизолон-натив. 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.

- Канцерогенное и мутагенное действие метилпреднизолона, а также его неблагоприятное влияние на репродуктивные функции не установлено.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по влиянию метилпреднизолона на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако, поскольку при применении метилпреднизолона возможно возникновение нежелательных реакций со стороны психики, нервной системы, органа зрения и др., пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 4 мг, 16 мг.

Для дозировки 4 мг

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 30, 100 таблеток в банке из полиэтилентерефталата укупоренных крышками из полиэтилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Для дозировки 16 мг

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 50 таблеток в банке из полиэтилентерефталата укупоренных крышками из полиэтилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель/ организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: Россия, 143402, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

E-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

Московская область, Красногорский район, Петрово-Дальнее с.

Генеральный директор

ООО «Натива»



А.А. Малин