МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МЕДРОЛ®

Регистрационный номер: П N015350/01

Торговое название: Медрол®

Международное непатентованное название: метилпреднизолон.

Состав

В одной таблетке содержится:

действующее вещество метилпреднизолон 4 мг, 16 мг или 32 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 80 мг/159 мг/318 мг, сахароза 1,5 мг/2,8 мг/5,6 мг, парафин жидкий – / 0,19 мг/0,38 мг, кальция стеарат 0,8 мг/1,75 мг/4 мг, крахмал кукурузный 14,3 мг/25,3 мг/55,22 мг.

***Лекарственная форма*:** таблетки.

Описание

Дозировка 4 мг: эллиптической формы, белого цвета, с гравировкой «MEDROL 4» на одной стороне таблетки и перекрещивающимися рисками на другой стороне.

Дозировка 16 мг: эллиптической формы, выпуклые, белого цвета, с гравировкой «MEDROL16» на одной стороне таблетки и перекрещивающимися рисками на другой стороне**.**

Дозировка 32 мг: эллиптической формы, выпуклые, белого цвета, с гравировкой" UPJOHN 176" на одной стороне таблетки и перекрещивающимися рисками, на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: глюкокортикостероидное средство.

Код АТХ: H02AB04.

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 обмен. 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 больных 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, а уже после него, следовательно, действие препаратов 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 ч.

Связь метилпреднизолона с белками (альбумином и транскортином) - 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.

Метаболизм

Метаболизм метилпреднизолона осуществляется в печени и качественно сходен с метаболизмом кортизола. Основные метаболиты - 20β-гидроксиметилпреднизолон и 20β-гидрокси-6α-метилпреднизон. Метаболизм осуществляется преимущественно посредством изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Метилпреднизолон широко распределяется в ткани, проникает через гемато-энцефалический барьер и выделяется в грудное молоко.

Как и многие другие субстраты изофермента CYP3A4, метилпреднизолон может также являться субстратом АТФ-связанных транспортных белков Р-гликопротеина, влияющих на распределение в тканях и взаимодействие с другими лекарственными средствами.

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, как и другие вещества, метаболизирующиеся посредством изофермента CYP3A4, может также включаться в процесс мембранного транспорта аденозинтрифосфата, что влияет на его распределение в тканях и взаимодействие с другими лекарственными средствами. Метилпреднизолон - ГКС с промежуточной продолжительностью действия. За счет внутриклеточной активности выявляется выраженное различие между периодом полувыведения метилпреднизолона из плазмы крови (от 1,8 ч до 5,2 ч) и периодом полувыведения из организма в целом (примерно 12 - 36 часов). Фармакотерапевтическое действие сохраняется даже тогда, когда уже 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 болезни

- Пузырчатка.
- Герпетиформный 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 средствам.
- Контактный дерматит.
- Атопический дерматит.

5. Глазные болезни (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. Болезни органов дыхания

- Симптоматический саркоидоз.
- Синдром Леффлера, не поддающийся терапии другими средствами.
- 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 больных с нефротическим синдромом без уремии, или нефротическим синдромом идиопатического типа, или вызванного системной красной волчанкой.

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

- Язвенный колит.
- Регионарный энтерит.

11. Нервная система

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

12. 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.

13. Трансплантация органов

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

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, тяжелое нарушение 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); пожилой возраст (повышенный риск развития остеопороза и артериальной гипертензии); непереносимость лактозы, фруктозы, дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; у пациентов с системной склеродермией в связи с тем, что при приеме кортикостероидов, включая метилпреднизолон, наблюдалась повышенная частота развития острой склеродермической нефропатии.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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 МЕДРОЛ® 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. Дети, рожденные от матерей, которые получали значительные дозы ГКС во время беременности, должны тщательно обследоваться с целью выявления возможных симптомов гипофункции надпочечников. Хотя 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.

ГКС проникают в грудное молоко, поэтому при необходимости назначения препарата МЕДРОЛ® грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

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

Детям дозу определяет врач с учетом массы или поверхности тела. При недостаточности надпочечников – внутрь 0,18 мг/кг или 3,33 мг/м^2 в сутки в 3 приема, при других показаниях – по 0,42–1,67 мг/кг или 12,5–50 мг/м^2 в сутки в 3 приема.

Следует подчеркнуть, что требуемая доза может варьировать и должна подбираться индивидуально, в зависимости от характера заболевания и реакции больного на терапию.

Отмену препарата после длительной терапии рекомендуется проводить постепенно. Если при лечении получен хороший эффект, следует подобрать больному 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. Могут возникнуть ситуации, при которых потребуется коррекция дозы, например, 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, зависящий от состояния больного.

АЛЬТЕРНИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Альтернирующая терапия – это такой режим дозирования, при котором удвоенная суточная доза метилпреднизолона вводится через день утром. Целью такой терапии является достижение у больного, 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

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, повышение выведения калия из организма и гипокалиемический алкалоз, отрицательный азотистый баланс, обусловленный катаболизмом белков, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, повышенная потребность в инсулине (или пероральных гипогликемических 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, рабдомиолиз, мышечная атрофия, нейропатическая артропатия, остеопороз, остеонекроз, патологические переломы, задержка роста у детей.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): 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.

Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях: повышение содержания кальция в моче, снижение концентрации калия в плазме крови, подавление реакций при проведении кожных проб, снижение толерантности к углеводам, 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 гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Нарушения со стороны психики: неадекватное поведение, аффективные нарушения (в том числе, эмоциональная лабильность, депрессия, эйфория, лекарственная зависимость, суицидальные мысли), беспокойство, спутанность сознания, бессонница, раздражительность, психические расстройства, перепады настроения, изменения личности, психотическое поведение, психотические нарушения (в том числе, мания, делюзии, 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 вестибулярного аппарата: 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 сосудистой системы: тромбоз, повышение артериального давления, снижение артериального давления, приливы, 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 препарата 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 CYP3A4 – лекарственные средства, угнетающие изофермент CYP3A4 снижают печеночный клиренс и повышают плазменную концентрацию субстратов этого изофермента, например, метилпреднизолона. При одновременном применении с ингибитором изофермента CYP3A4 может понадобиться коррекция дозы метилпреднизолона, во избежание явлений передозировки.

Индукторы изофермента CYP3A4 – лекарственные средства, индуцирующие изофермент CYP3A4, обычно повышают печеночный клиренс, что в свою очередь приводит к снижению плазменной концентрации препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4. При одновременном применении с метилпреднизолоном может потребоваться увеличение дозы метилпреднизолона для достижения необходимого эффекта.

Субстраты изофермента CYP3A4 – при одновременном применении с другим субстратом изофермента CYP3A4 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 CYP3A4.

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	**Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)**
Антибактериальные препараты - изониазид	Ингибитор изофермента CYP3A4. Кроме того, существует вероятность, что метилпреднизолон увеличивает степень ацетилирования и клиренс изониазида.
Антибиотики, противотуберкулезные препараты - рифампицин	Индуктор изофермента CYP3A4

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	**Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)**
Пероральные антикоагулянты - антагонисты витамина К	Влияние метилпреднизолона на действие антагонистов витамина К (например, варфарин, аценокумарол, флуиндион) 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 средства - карбамазепин	Индуктор изофермента CYP3A4 (и субстрат)
Противоэпилептические средства - фенобарбитал - фенитоин	Индукторы изофермента CYP3A4
Н-холинолитики (миорелаксанты)	Метилпреднизолон может влиять на холинолитические препараты. 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 холинестеразы	Метилпреднизолон может снижать эффект ингибиторов холинестераз у пациентов с миастенией gravis.
Гипогликемические препараты	Так как препарат МЕДРОЛ® может повышать концентрацию глюкозы в плазме

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	**Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)**
	крови, следует корректировать дозу гипогликемических препаратов.
Противорвотные - апрепитант - фосапрепитант	Ингибиторы изофермента CYP3A4 (и субстраты)
Ингибиторы ароматазы - аминоглутетимид	Подавление функции надпочечников, индуцированное аминоглутетимидом, может препятствовать эндокринным изменениям, вызванным длительной терапией препаратом МЕДРОЛ®.
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов - дилтиазем	Ингибитор изофермента CYP3A4 (и субстрат)
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 препаратов. Таким образом, существует возможность, что побочные эффекты, возникающие на фоне применения каждого из препаратов, могут возникать чаще при их одновременном применении. При совместном применении этих препаратов были отмечены случаи возникновения судорог.
Иммунодепрессанты - циклофосфамид	Субстраты изофермента CYP3A4

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	**Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)**
- такролимус	
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.
Препараты, снижающие концентрацию калия в плазме крови	При одновременном применении препарата МЕДРОЛ® и 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 препарата МЕДРОЛ® и ксантинов или β_2-агонистов.
Противовирусные препараты - ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы изофермента CYP3A4 (и субстраты) Ингибиторы протеазы ВИЧ, такие как индинавир и ритонавир, могут повышать концентрацию метилпреднизолона в плазме

Лекарственное средство (механизм взаимодействия)	Взаимодействие: изменения фармакокинетических параметров (%)
	крови. Метилпреднизолон может усиливать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, что будет приводить к снижению концентрации в плазме крови.

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

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

Олеандомицин, кетоконазол, итраконазол, дилтиазем, пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы, грейпфрутовый сок могут подавлять метаболизм метилпреднизолона и снижать его клиренс, увеличивать период полувыведения, 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 повышает токсичность сердечных гликозидов (развитие аритмий).

Тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, другие ГКС и амфотерицин В повышают риск развития гипокалиемии, натрийсодержащие препараты – отеков и повышения АД.

Алкоголь повышает опасность развития ульцерации 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 средств.

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 болезнь).

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

Антитиреоидные 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 МЕДРОЛ®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Поскольку осложнения терапии метилпреднизолоном зависят от величины дозы и длительности лечения, то в каждом конкретном случае на основании анализа соотношения риск/польза принимают решение о необходимости такого лечения, а также определяют длительность лечения и частоту приема.
- Следует применять минимально эффективную дозу препарата, обеспечивающую 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 склонности к психотическим реакциям.
- Потенциально тяжелые психические расстройства могут возникать при применении препарата МЕДРОЛ®. 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 иммуносупрессивные дозы метилпреднизолона, противопоказано введение живых или живых ослабленных вакцин, но можно вводить убитые или инактивированные вакцины, однако реакция на введение таких вакцин может быть снижена. 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, возможно усугубление существующих инфекций, повышение риска реактивации или обострения латентных инфекций, кроме того, могут развиваться новые инфекции. При применении метилпреднизолона возможно снижение устойчивости к инфекциям, а также снижается способность организма к локализации инфекционного процесса. Развитие инфекций, вызываемых различными патогенными организмами, такими как вирусы, бактерии, грибы, простейшие или гельминты, которые локализуются в различных системах организма человека, может быть связано с применением метилпреднизолона, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами, воздействующими на клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет или на функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут протекать 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.
- Следите за развитием инфекций и при необходимости рассмотрите возможность отмены глюкокортикостероидов или снижения дозы.

- Применение препарата МЕДРОЛ® 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, ввиду возможной перфорации 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 применение 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 препаратом МЕДРОЛ®, находятся в группе повышенного риска развития внутричерепной гипертензии.
- Применение высоких доз метилпреднизолона может приводить к развитию панкреатита у детей.
- Могут развиться аллергические реакции (например, ангионевротический отек). При применении метилпреднизолона следует принять меры предосторожности, особенно у пациентов с аллергическими реакциями на лекарственные препараты в анамнезе.
- Препарат содержит лактозу, произведенную из коровьего молока. Следует проявлять осторожность у пациентов с подтвержденной или предполагаемой повышенной чувствительностью к коровьему молоку или его компонентам или другим молочным продуктам, поскольку они могут содержать следовые количества молочных ингредиентов.
- Средние и большие дозы гидрокортизона или кортизона могут вызывать повышение АД, 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 препаратов калия. Все ГКС увеличивают выведение кальция.

- Системные ГКС, в том числе препарат МЕДРОЛ®, 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 нежелательной реакцией, развивающейся при длительном применении высоких доз метилпреднизолона.
- У детей, получающих препарат 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 эту побочную реакцию. При применении препарата МЕДРОЛ® 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. Так как может быть нарушена секреция минералокортикостероидов, следует одновременно вводить электролиты и/или минералокортикостероиды.
- Отмечается более выраженный эффект метилпреднизолона у пациентов с гипотиреозом и циррозом печени.
- Пациенты, получающие препараты, подавляющие иммунную систему более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые люди. Например, ветряная оспа и корь могут иметь более тяжелое течение, вплоть до летального исхода у неиммунизированных детей или у взрослых, получающих препарат МЕДРОЛ®.
- 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 нежелательные реакции препарата МЕДРОЛ® со стороны сердечно-сосудистой системы, как дислипидемия, повышение артериального давления, могут провоцировать у предрасположенных пациентов новые реакции в случае применения высоких доз препарата МЕДРОЛ® 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 тромбоэмболию, при применении ГКС. Поэтому ГКС следует применять с осторожностью у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в настоящее время или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений.
- 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.
- В пострегистрационном периоде сообщалось о синдроме лизиса опухоли (СЛО) у пациентов со злокачественными новообразованиями, включая гематологические злокачественные новообразования и солидные опухоли, после применения системных кортикостероидов отдельно или в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами. Пациенты с высоким риском СЛО, такие как пациенты с опухолями с высокой скоростью пролиферации, большой опухолевой массой и высокой чувствительностью к цитотоксическим агентам, должны находиться под тщательным наблюдением и принимать соответствующие меры предосторожности.
- Отмечены случаи развития саркомы Капоши у пациентов, получавших терапию метилпреднизолоном (при их отмене может наступить клиническая ремиссия).
- Эффективность препарата МЕДРОЛ® при септическом шоке сомнительна. Результаты систематического обзора применения препарата короткими курсами в высоких

дозах не поддерживают возможность его применения в таком режиме. Однако предполагается, что применение препарата МЕДРОЛ® длительными курсами (5-11 дней) в низких дозах может снизить летальность.

- При применении препарата МЕДРОЛ® в терапевтических дозах в течение длительного периода может развиться супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (вторичная адренокортикальная недостаточность). Степень и длительность адренокортикальной 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 МЕДРОЛ®.
- Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с системной склеродермией в связи с тем, что при приеме кортикостероидов, включая метилпреднизолон, наблюдалась повышенная частота развития острой склеродермической нефропатии.
- 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. Сообщалось о случаях рабдомиолиза. 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 МЕДРОЛ®. 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 АД. 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 препарата, а также его неблагоприятное влияние на репродуктивные функции не установлено.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

В связи с возможностью развития головокружения, нарушения зрения и слабости, при применении препарата МЕДРОЛ® следует соблюдать осторожность лицам, управляющим транспортными средствами и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой двигательной реакции.

ФОРМА ВЫПУСКА

Дозировка 4 мг:

Первичная упаковка

- По 10 таблеток в блистеры из ПВХ/Al-фольги.
- По 30 таблеток во флакон из ПЭВП, укупоренный сдавливаемой и поворачиваемой крышкой, защищенной от вскрытия детьми.
- *Вторичная упаковка*
- 1, 3 или 10 блистеров по 10 таблеток с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.
- 1 флакон из ПЭВП по 30 таблеток с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Дозировка 16 мг:

Первичная упаковка

- По 10 или 14 таблеток в блистеры из ПВХ/Al-фольги.
- По 50 таблеток во флакон из ПЭВП, укупоренный сдавливаемой и поворачиваемой крышкой, защищенной от вскрытия детьми.

Вторичная упаковка

- 1 блистер по 14 таблеток или 5 блистеров по 10 таблеток с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.
- 1 флакон из ПЭВП по 50 таблеток с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия

Дозировка 32 мг:

Первичная упаковка

- По 20 или 50 таблеток во флакон темного стекла, укупоренный крышкой из полиэтилена низкой плотности с контрольным кольцом первого вскрытия.

Вторичная упаковка

1 флакон темного стекла по 20 или 50 таблеток с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

Дозировка 4 мг:

- блистер – 3 года
- ПЭВП-флакон – 3 года

Дозировка 16 мг:

- блистер – 5 лет
- ПЭВП-флакон – 3 года

Дозировка 32 мг:

- флакон темного стекла - 5 лет

Не применять по истечении срока годности!

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Пфайзер Италия С.р.Л, Италия

Марино дель Тронто, 63100 Асколи Пичено, Италия

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: +7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300