

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Метилпреднизолон, 250 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метилпреднизолон натрия сукцинат.

Каждая ампула содержит 331,5 мг метилпреднизолон натрия сукцината (что соответствует содержанию метилпреднизолон 250,0 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Лиофилизат

Лиофилизированный порошок или пористая уплотненная масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель (в случае упаковки с растворителем)

Прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

Восстановленный раствор

Прозрачный, бесцветный или с желтоватым оттенком раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат показан к применению у взрослых и детей при:

Эндокринных заболеваниях:

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

- в предоперационном периоде, в случае тяжелой травмы или тяжелого заболевания, у пациентов с установленной или подозреваемой надпочечниковой недостаточностью;
- врожденная гиперплазия надпочечников;
- подострый тиреоидит;
- гиперкальциемия на фоне онкологического заболевания.

Ревматических заболеваниях (в качестве дополнительной терапии кратковременно для выведения из острого состояния или при обострении):

- посттравматический остеоартрит;
- синовит при остеоартрите;
- ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит (в отдельных случаях может потребоваться поддерживающая терапия низкими дозами);
- острый и подострый бурсит;
- эпикондилит;
- острый неспецифический тендосиновит;
- острый подагрический артрит;
- псориатический артрит;
- анкилозирующий спондилоартрит.

Системных заболеваний соединительной ткани (в период обострения или в отдельных случаях в качестве поддерживающей терапии):

- системная красная волчанка (и волчаночный нефрит);
- острый ревмокардит;
- системный дерматомиозит (полимиозит);
- нодозный периартериит;
- синдром Гудпасчера.

Кожных заболеваний:

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

Аллергических реакциях (в случае тяжелых или инвалидизирующих состояний, при которых неэффективна обычная терапия):

- бронхиальная астма;
- контактный дерматит;
- атопический дерматит;
- сывороточная болезнь;
- сезонные или круглогодичные аллергические риниты;
- реакции повышенной чувствительности к лекарственным средствам;
- посттрансфузионные реакции типа крапивницы;
- острый неинфекционный отек гортани.

Заболеваниях органа зрения (тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные процессы с поражением глаз):

- глазная форма *Herpes zoster*;
- ирит и иридоциклит;
- хориоретинит;
- диффузный задний увеит и хориоидит;
- неврит зрительного нерва;
- симпатическая офтальмия;
- воспаление переднего сегмента;
- аллергический конъюнктивит;
- аллергические краевые язвы роговицы;
- кератит.

Заболеваниях желудочно-кишечного тракта (для выведения пациента из критического состояния):

- язвенный колит;
- регионарный энтерит.

Заболеваниях дыхательной системы:

- симптоматический саркоидоз;
- бериллиоз;
- молниеносный и диссеминированный туберкулез легких в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией;
- синдром Леффлера, не поддающийся терапии другими средствами;
- аспирационный пневмонит.

Гематологических заболеваний:

- приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия;

- диопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых (только внутривенное введение; внутримышечное введение противопоказано);
- вторичная тромбоцитопения у взрослых;
- эритробластопения (эритроцитарная анемия);
- врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.

Онкологических заболеваниях (в качестве паллиативной терапии):

- лейкозы и лимфомы у взрослых;
- острые лейкозы у детей;
- для улучшения качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями в терминальной стадии.

Отечном синдроме:

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

Заболеваниях нервной системы:

- отек головного мозга, обусловленный опухолью – первичной или метастатической, и/или связанный с хирургической или лучевой терапией;
- обострение рассеянного склероза;
- острые травматические повреждения спинного мозга. Лечение следует начинать в первые 8 часов после произошедшей травмы.

Других показаниях к применению:

- туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе блока (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией);
- трихинеллез с поражением нервной системы или миокарда;
- трансплантация органов;
- профилактика тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией по поводу онкологических заболеваний.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В качестве дополнительной терапии при угрожающих жизни состояниях

30 мг/кг массы тела в/в в течение не менее 30 мин. Введение этой дозы можно повторять каждые 4-6 ч в течение не более 48 ч.

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

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

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

Онкологические заболевания в терминальной стадии – для улучшения качества жизни

125 мг/сутки в/в ежедневно в течение до 8 недель.

Профилактика тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией по поводу онкологических заболеваний

При химиотерапии препаратами, обладающими незначительным или средневыраженным рвотным действием, вводят 250 мг в/в в течение не менее 5 мин за один час до введения химиотерапевтического препарата, в начале химиотерапии, а также после ее окончания. Для усиления эффекта одновременно с первой дозой препарата Метилпреднизолон можно вводить препараты хлорфенотиазина.

При химиотерапии препаратами, обладающими выраженным рвотным действием, вводят 250 мг в/в в течение не менее 5 мин в сочетании с соответствующими дозами метоклопрамида или бутирофенона за один час до введения химиотерапевтического препарата, затем по 250 мг в/в в начале химиотерапии и после ее окончания.

Острые травматические повреждения спинного мозга

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

При других показаниях начальная доза составляет 10-500 мг в/в в зависимости от характера заболевания. Для краткосрочной терапии тяжелых состояний (таких как бронхиальная астма, сывороточная болезнь, посттрансфузионные реакции типа крапивницы или обострение рассеянного склероза) могут потребоваться более высокие дозы. Начальную дозу, не превышающую 250 мг, следует вводить в/в в течение не менее 5 мин, дозы свыше 250 мг вводят в течение не менее 30 мин. Последующие дозы вводят в/в или в/м, при этом длительность интервалов между введениями зависит от реакции пациента на терапию и от его клинического состояния.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

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

Способ применения

Метилпреднизолон можно вводить в виде в/в или в/м инъекции или в виде в/в инфузии, но при неотложных состояниях начинать лечение предпочтительно с в/в инъекции.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Системные микозы;
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата в анамнезе;
- введение препарата интратекально, эпидурально;

- повреждение головного мозга вследствие черепно-мозговой травмы;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (при в/м применении препарата);
- одновременное применение живых или ослабленных вакцин с иммуносупрессивными дозами препарата Метилпреднизолон (см. раздел 4.4);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

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

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

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

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

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

Особые указания

Поскольку осложнения терапии препаратом Метилпреднизолон зависят от величины дозы и длительности лечения, то в каждом конкретном случае на основании анализа

соотношения польза/риск принимают решение о необходимости и длительности терапии, а также определяют частоту введения препарата (ежедневное или прерывистое).

С целью лучшего контроля состояния пациента следует применять наименьшую дозу препарата Метилпреднизолон. При достижении эффекта по возможности следует постепенно уменьшить дозу до поддерживающей или прекратить лечение.

Ввиду опасности развития аритмии, применение препарата Метилпреднизолон в высоких дозах следует проводить в условиях стационара, оснащенного необходимым оборудованием (электрокардиографом, дефибриллятором).

При наступлении длительной спонтанной ремиссии лечение следует прекратить.

При длительном лечении пациенту следует проходить регулярное обследование (рентгенография органов грудной клетки, определение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 часа после еды, общий анализ мочи, измерение артериального давления, контроль массы тела, желательно проведение рентгенологического или эндоскопического обследования при наличии в анамнезе язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта).

Сообщалось о редких случаях гепатотоксичности. Поражение печени, в том числе острый гепатит или повышение активности «печеночных» ферментов, может быть вызвано повторной пульс-терапией с внутривенным введением метилпреднизолона (обычно при начальной дозе 1 г и более в сутки). Первые признаки острого гепатита могут развиваться через несколько недель или позднее. В большинстве случаев эти нежелательные реакции разрешались после прекращения терапии, в связи с чем требуется проведение соответствующего контроля.

Пациенты, получающие препараты, подавляющие иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые лица. Например, ветряная оспа и корь могут иметь более тяжелое течение (вплоть до летального исхода) у неиммунизированных детей или у взрослых, получающих препарат Метилпреднизолон.

Препарат также должен назначаться с большой осторожностью пациентам с подтвержденными или подозреваемыми паразитарными инфекциями, такими как стронгилоидоз. Вызванная метилпреднизолоном иммуносупрессия у таких пациентов приводит к стронгилоидной гиперинфекции и диссеминации процесса с распространенной миграцией личинок, часто с развитием тяжелых форм энтероколита и грамотрицательной септицемии с возможным летальным исходом.

Хотя контролируемые клинические исследования показали, что метилпреднизолон ускоряет процесс выздоровления при обострении рассеянного склероза, не установлено, что метилпреднизолон влияет на исход и на патогенез данного заболевания. Исследования

также показали, что для достижения значимого эффекта необходимо вводить достаточно высокие дозы метилпреднизолона.

Сообщалось о случаях развития тяжелых осложнений при введении метилпреднизолона интратекально или эпидурально.

Имеются сообщения о развитии эпидурального липоматоза у пациентов, получающих метилпреднизолон (обычно при длительной терапии высокими дозами).

В связи с тем, что выявлено увеличение летальности через 2 недели или 6 месяцев после травмы головного мозга у пациентов, которым проводилась терапия метилпреднизолоном, по сравнению с плацебо, системные ГКС, в том числе препарат Метилпреднизолон, не показаны и не должны применяться для лечения повреждения головного мозга, обусловленного травмой. Причинно-следственная связь летальных исходов с применением метилпреднизолона натрия сукцината не установлена.

На фоне терапии препаратом может увеличиваться восприимчивость к инфекциям, некоторые инфекции могут протекать в стертой форме, кроме того могут развиваться новые инфекции. 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 препарата Метилпреднизолон как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами, воздействующими на клеточный и гуморальный иммунитет или на функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут протекать нетяжело, однако в ряде случаев возможно тяжелое течение и даже летальный исход. Причем чем более высокие дозы препарата применяются, тем выше вероятность развития инфекционных осложнений.

Пациентам, получающим иммуносупрессивные дозы метилпреднизолона, противопоказано введение живых или живых ослабленных вакцин, но можно вводить убитые или инактивированные вакцины, однако реакция на введение таких вакцин может быть снижена или даже отсутствовать. Пациентам, получающим лечение препаратом Метилпреднизолон в дозах, не оказывающих иммунодепрессивного действия, по соответствующим показаниям может проводиться иммунизация.

Применение препарата при активном туберкулезе следует ограничить случаями молниеносного и диссеминированного туберкулеза, когда препарат Метилпреднизолон применяют 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 заболевания. Во время длительной терапии препаратом такие пациенты должны получать соответствующее профилактическое лечение.

Сообщается, что у пациентов, получавших терапию препаратами метилпреднизолона отмечалась саркома Капоши. При отмене может наступить клиническая ремиссия.

Последние исследования показали, что ГКС не следует применять при септическом шоке ввиду отсутствия доказательств эффективности и возможного увеличения риска смертности у некоторых групп пациентов (с повышением концентрации креатинина в плазме крови или в случае развития вторичной инфекции на фоне терапии метилпреднизолоном).

Инъекции препарата Метилпреднизолон могут приводить к атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки в месте инъекции. С целью снижения вероятности данного осложнения следует принять максимальные меры предосторожности и вводить только рекомендованную дозу препарата. Следует избегать введения препарата в дельтовидную мышцу из-за высокой частоты случаев атрофии подкожно-жировой клетчатки.

Поскольку у пациентов, получающих парентеральную терапию препаратом, в редких случаях возможно развитие кожных реакций и анафилактических/анафилактоидных реакций, перед введением препарата следует предпринимать соответствующие профилактические мероприятия, особенно если у данного пациента в анамнезе отмечались аллергические реакции на какие-либо лекарственные препараты.

При применении препарата Метилпреднизолон в терапевтических дозах в течение длительного периода может развиваться супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН, вторичная надпочечниковая недостаточность). Степень и длительность надпочечниковой недостаточности индивидуальны у каждого пациента и зависят от дозы, частоты, времени введения и длительности терапии метилпреднизолоном. Степень супрессии ГГН системы можно уменьшить с помощью снижения дозы препарата или введением препарата через сутки. Этот тип относительной недостаточности может продолжаться в течение нескольких месяцев после окончания лечения, поэтому при любых стрессовых ситуациях в этот период следует вновь начать принимать препарат.

Кроме того, развитие острой надпочечниковой недостаточности, приводящей к летальному исходу, возможно при резкой отмене препарата Метилпреднизолон.

Синдром «отмены», не относящийся к надпочечниковой недостаточности, также может возникать вследствие резкой отмены препарата после его длительного применения. Данный синдром включает такие симптомы, как анорексия, тошнота, рвота, летаргия, головная боль, лихорадка, боль в суставах, шелушение кожи, миалгия, снижение массы тела и/или

снижение артериального давления. Предполагается, что данные эффекты возникают в связи с резким колебанием концентрации, а не по причине снижения концентрации метилпреднизолона в плазме крови.

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с системной склеродермией в связи с тем, что при проведении терапии ГКС, включая метилпреднизолон, наблюдалась повышенная частота развития острой склеродермической нефропатии. Необходим рутинный мониторинг артериального давления и функции почек (креатинина). При подозрении на развитие острой склеродермической нефропатии следует тщательно контролировать артериальное давление.

Так как метилпреднизолон может усиливать клинические проявления синдрома Иценко-Кушинга, следует избегать применения метилпреднизолона у пациентов с этой болезнью.

Острая миопатия наиболее часто развивается при применении высоких доз метилпреднизолона у пациентов с нарушенной нервно-мышечной передачей (например, при миастении gravis) или у пациентов, одновременно получающих лечение антихолинэргическими препаратами, такими как периферические миорелаксанты (например, панкурония бромид). Такая острая миопатия носит генерализованный характер, может поражать мышцы глаза и дыхательной системы, приводить к развитию тетрапареза. Возможно повышение содержания креатинкиназы. При этом улучшение или выздоровление после отмены метилпреднизолона может произойти лишь через многие недели или даже через несколько лет.

У пациентов с гипотиреозом или циррозом отмечается усиление фармакологического действия метилпреднизолона.

Применение препарата Метилпреднизолон может приводить к увеличению концентрации глюкозы в плазме крови, ухудшению течения имеющегося сахарного диабета. Пациенты, получающие длительную терапию препаратом, могут быть предрасположенными к развитию сахарного диабета.

На фоне терапии препаратом Метилпреднизолон возможно развитие различных психических расстройств: от эйфории, бессонницы, неустойчивости настроения, изменений личности и тяжелой депрессии до острых психотических проявлений. Кроме того, может усиливаться уже имеющаяся эмоциональная нестабильность или склонность к психотическим реакциям.

Потенциально тяжелые психические расстройства могут возникать при применении препарата Метилпреднизолон. Симптомы обычно проявляются в течение нескольких дней или недель после начала терапии. Большинство реакций исчезает либо после снижения

дозы, либо после отмены препарата. Несмотря на это, может потребоваться специфическое лечение.

Пациентов и/или их родственников следует предупредить, что в случае появления изменений в психологическом статусе пациента (особенно при развитии депрессивного состояния и суицидальных попыток) необходимо обратиться за медицинской помощью. Также следует предупредить пациентов или их родственников о возможности развития психических нарушений во время или сразу после снижения дозы препарата или полной его отмены.

Особую осторожность при применении системных ГКС требуется соблюдать при назначении пациентам с аффективными расстройствами тяжелой степени в анамнезе или их наличием в анамнезе у ближайших родственников. К ним относятся депрессивные или маниакально-депрессивные состояния и наличие в анамнезе психоза, обусловленного приемом стероидов. Необходим тщательный мониторинг пациентов с аффективными расстройствами тяжелой степени в анамнезе (особенно психозом, обусловленным приемом стероидов).

Длительное применение препарата Метилпреднизолон может привести к возникновению задней субкапсулярной и ядерной катаракты (особенно у детей), экзофтальма или глаукомы с возможным поражением зрительного нерва и провоцировать присоединение вторичной глазной грибковой или вирусной инфекции.

В случае появления у пациента таких симптомов, как нарушение четкости зрения или других нарушений зрения, необходимо предусмотреть проведение консультации офтальмолога для выявления возможной причины, включая катаракту, глаукому или центральную серозную хориоретинопатию, которые были зарегистрированы после введения местных или системных ГКС.

Терапия метилпреднизолоном может привести к развитию центральной серозной хориоретинопатии, что, в свою очередь, может привести к отслойке сетчатки.

Не рекомендуется применение ГКС у пациентов с поражением глаз вирусной этиологии (вирус герпеса) ввиду риска развития перфорации роговицы.

В исследованиях на животных показано, что применение ГКС приводит к снижению фертильности.

При применении метилпреднизолонa отмечается повышение артериального давления, задержка жидкости и солей в организме, повышенное выведение калия, гипокалиемический алкалоз. Данные эффекты в меньшей степени проявляются при применении синтетических производных, за исключением случаев применения их в больших дозах. Возможно, может потребоваться ограничение потребления соли и продуктов, содержащих калий.

Сообщалось о случаях тромбозов, включая венозную 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.

Применение высоких доз метилпреднизолона может приводить к развитию острого панкреатита.

Не существует единого мнения о вероятности развития пептической язвы в ходе терапии метилпреднизолоном. Терапия метилпреднизолоном может маскировать симптомы пептической язвы и в этом случае перфорация или кровотечение могут развиваться без значительного болевого синдрома. Терапия ГКС может маскировать симптомы перитонита или симптомы и признаки других нарушений ЖКТ (желудочно-кишечного тракта), таких как перфорация, обструкция или панкреатит. При одновременном применении с НПВП (нестероидными противовоспалительными препаратами) риск образования язв ЖКТ повышается.

Такие нежелательные реакции при применении метилпреднизолона со стороны сердечно-сосудистой системы, как дислипидемия, повышение артериального давления, могут провоцировать у предрасположенных пациентов новые реакции в случае применения высоких доз препарата Метилпреднизолон и длительного лечения. В связи с этим препарат следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Необходим регулярный контроль сердечной функции. Применение низких доз препарата Метилпреднизолон через день может снизить выраженность данных нежелательных реакций.

Следует соблюдать осторожность при применении системных ГКС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Применение ГКС у данной группы пациентов возможно только в случае крайней необходимости. Необходим тщательный мониторинг пациентов с хронической сердечной недостаточностью или недавно перенесенным инфарктом миокарда (выявлены случаи перфорации миокарда).

Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих средства, стимулирующие деятельность сердца, например дигоксин, вследствие электролитных расстройств/потери калия, обусловленных приемом стероидных препаратов.

Сообщалось о случаях (в том числе с летальным исходом) развития симпатoadреналовых 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 польза/риск.

При проведении комбинированной терапии метилпреднизолоном и циклоспорином наблюдались судороги.

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

Дети

Следует тщательно контролировать рост и развитие детей, находящихся на длительной терапии препаратом Метилпреднизолон. Задержка роста может наблюдаться у детей, получающих длительную ежедневную разделенную на несколько доз терапию. Длительное ежедневное применение препарата у детей возможно только по абсолютным показаниям. Применение препарата через день может уменьшить риск развития этой нежелательной реакции или позволит избежать ее вовсе.

Дети, получающие длительную терапию препаратом Метилпреднизолон, находятся в группе повышенного риска развития внутричерепной гипертензии.

Применение высоких доз метилпреднизолона может приводить к развитию панкреатита у детей.

Вспомогательные вещества

Натрий

Лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на ампулу, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4 могут подавлять метаболизм метилпреднизолона, снижать его клиренс и повышать концентрацию в плазме крови. Для того чтобы избежать передозировки, следует титровать дозу метилпреднизолона.

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

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

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

Класс или тип лекарственного средства - лекарственное средство или вещество	Взаимодействие/эффект
Антибактериальные препараты: - изониазид	Ингибитор изофермента CYP3A4. Кроме того, существует вероятность увеличения метилпреднизолоном степени ацетилирования и клиренса изониазида.
Антибиотик противотуберкулезный: - рифампицин	Индуктор изофермента CYP3A4.
Пероральные антикоагулянты	Метилпреднизолон оказывает разнообразное влияние на действие непрямых антикоагулянтов. Сообщается как об усилении, так и об уменьшении эффекта антикоагулянтов, принимаемых одновременно с метилпреднизолоном. Для поддержания необходимого эффекта антикоагулянта необходим постоянный контроль коагулограммы.
Противосудорожные препараты: - карбамазепин	Индуктор и субстрат изофермента CYP3A4.
Противосудорожные средства: - фенobarбитал	Индукторы изофермента CYP3A4.

- фенитоин	
Н-холинолитики (миорелаксанты)	Метилпреднизолон может влиять на антихолинергические препараты. 1. Сообщалось о случаях острой миопатии при одновременном применении высоких доз метилпреднизолона и н-холинолитиков (см. раздел 4.4.). 2. Отмечался антагонизм эффекта блокады панкурония и векурония при одновременном применении с метилпреднизолоном. Данный эффект можно ожидать при применении любых н-холинолитиков.
Ингибиторы холинэстеразы	Метилпреднизолон может снижать эффект ингибиторов холинэстеразы у пациентов с миастенией gravis.
Гипогликемические препараты	Так как метилпреднизолон может повышать концентрацию глюкозы в плазме крови, следует корректировать дозу гипогликемических препаратов.
Противорвотные препараты: - апрепитант - фозапрепитант	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Противогрибковые препараты: - интраконазол - кетоконазол	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Противовирусные препараты: - ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4. Ингибиторы протеазы ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), такие как индинавир и ритонавир, могут повышать концентрацию метилпреднизолона в плазме крови. Метилпреднизолон может усиливать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, что будет приводить к снижению их концентрации в плазме крови.
Ингибиторы ароматазы: - аминоглутетимид	Подавление функции надпочечников, индуцированное аминоглутетимидом, может препятствовать

	эндокринным изменениям, вызванным длительной терапией метилпреднизолоном.
Блокаторы кальциевых каналов: - дилтиазем	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Пероральные контрацептивные препараты: - этинилэстрадиол/норэтиндрон	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Грейпфрутовый сок	Ингибитор изофермента CYP3A4.
Иммунодепрессанты - циклоспорин	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4. 1. Одновременное применение метилпреднизолонa и циклоспорина вызывает взаимное торможение метаболизма, что может привести к повышению концентрации в плазме крови одного или обоих препаратов. Поэтому вероятно, что нежелательные реакции, связанные с применением каждого из этих препаратов в качестве монотерапии, при их совместном применении могут возникать чаще. 2. При совместном применении этих препаратов были отмечены случаи возникновения судорог.
Иммунодепрессанты: - циклофосфамид - такролимус	Субстраты изофермента CYP3A4.
Антибиотики-макролиды: - кларитромицин - эритромицин	Ингибиторы и субстраты изофермента CYP3A4.
Нестероидные противовоспалительные препараты: - высокие дозы аспиринa (ацетилсалициловой кислоты)	1. Вероятно повышение частоты случаев желудочно-кишечного кровотечения и образования язв при одновременном применении метилпреднизолонa и НПВП. 2. Метилпреднизолон может увеличивать клиренс ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в высоких дозах в течение длительного периода, что может привести к снижению концентрации салицилатов в плазме крови или к увеличению токсичности

	салицилатов при отмене метилпреднизолона. Следует с осторожностью назначать ацетилсалициловую кислоту в сочетании с метилпреднизолоном.
Препараты, снижающие концентрацию калия в плазме крови	При одновременном применении препарата Метилпреднизолон и препаратов, снижающих концентрацию калия в плазме крови (например, диуретиков, амфотерицина В), пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития гипокалиемии. Также следует учитывать, что существует повышенный риск развития гипокалиемии при одновременном применении метилпреднизолона и ксантинов или β_2 -агонистов.

Возможно подавление реакций при проведении кожных проб при применении препарата Метилпреднизолон.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В связи с возможностью развития головокружения, нарушения зрения и слабости при применении препарата Метилпреднизолон, следует соблюдать осторожность лицам, управляющим транспортными средствами или занимающимися видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты двигательных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Следующие нежелательные реакции были отмечены при введении препаратов метилпреднизолона способами, которые противопоказаны (интратекальное/эпидуральное): арахноидит, нарушения функции желудочно-кишечного тракта/мочевого пузыря, головная боль, менингит, парепарез/параплегия, судороги, нарушения чувствительности.

Резюме нежелательных реакций

Инфекции и инвазии: инфекционные заболевания, возникновение инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями, перитонит*.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): сообщается, что у пациентов, получавших терапию метилпреднизолоном, отмечалась саркома Капоши. При отмене метилпреднизолона может наступить клиническая ремиссия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкоцитоз.

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

Эндокринные нарушения: нарушения менструального цикла, синдром Иценко-Кушинга, гипопитуитаризм, развитие синдрома «отмены» ГКС, снижение толерантности к глюкозе, проявление латентного сахарного диабета, повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах у пациентов с сахарным диабетом, задержка

роста и процесса окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), липоматоз.

Нарушения метаболизма и питания: задержка натрия, задержка жидкости, повышенное выведение калия, гипокалиемический алкалоз, метаболический ацидоз, повышение аппетита (может привести к повышению массы тела), повышенное потоотделение, гипокалиемия.

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

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

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

Нарушения со стороны сердца: нарушения ритма сердца (аритмии, брадикардия, тахикардия); хроническая сердечная недостаточность (у пациентов с предрасположенностью); гипертрофическая кардиомиопатия у недоношенных детей; у пациентов с острым и подострым инфарктом миокарда – распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

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

Нарушение со стороны сосудов: повышение или снижение артериального давления; периферические отеки; отек легких; обморок; тромбоз, тромбоземболия (в том числе тромбоземболия легочной артерии); васкулит; тромбофлебит.

Желудочно-кишечные нарушения: пептическая язва с возможным прободением и кровотечением, желудочное кровотечение, панкреатит, эзофагит (в том числе язвенный), перфорация стенки кишечника, боль в животе, напряжение брюшной стенки, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, упорная икота.

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

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

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: увеличение или уменьшение подвижности и количества сперматозоидов.

Общие нарушения и реакции в месте введения: реакции в месте введения, жжение и покалывание (особенно в области промежности после внутривенного введения), «стерильный абсцесс».

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации мочевины в плазме крови, дислипидемия, повышение концентрации кальция в моче, гипокальциемия.

* Основным и тяжелым осложнением при заболеваниях органов ЖКТ (перфорации стенок желудка и кишечника, панкреатите) является перитонит (см. раздел 4.4.).

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

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь д. 4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (499) 578-02-20; +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: кортикостероиды системного действия; глюкокортикоиды.

Код АТХ: N02AB04

Механизм действия

Метилпреднизолон проникает через клеточные мембраны и образует комплексы со специфическими цитоплазматическими рецепторами. Затем эти комплексы проникают в клеточное ядро, связываются с ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислотой) в хроматине и стимулируют транскрипцию мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) и последующий синтез различных ферментов, чем и объясняется эффект метилпреднизолона при системном применении. Метилпреднизолон не только оказывает существенное воздействие на воспалительный процесс и иммунный ответ, но также влияет на углеводный, белковый и жировой обмен. Кроме того, он влияет на сердечно-сосудистую систему, скелетные мышцы и центральную нервную систему.

Фармакодинамические эффекты

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

- уменьшение количества иммуноактивных клеток вблизи очага воспаления;

- уменьшение вазодилатации;
- стабилизация лизосомальных мембран;
- ингибирование фагоцитоза;
- уменьшение продукции простагландинов и родственных им соединений.

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

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

Метилпреднизолон обладает липолитической активностью, преимущественно распространяющейся на жировую клетчатку конечностей. Кроме того, метилпреднизолон проявляет липогенный эффект, который больше всего затрагивает область грудной клетки, шеи и головы. Все это приводит к перераспределению жирового депо в организме пациента. Метилпреднизолон оказывает катаболическое действие в отношении белков. Высвобождающиеся аминокислоты превращаются в процессе глюконеогенеза в печени в глюкозу и гликоген. Потребление глюкозы в периферических тканях снижается, что может привести к гипергликемии и глюкозурии, особенно у пациентов с риском развития сахарного диабета.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При любом способе введения метилпреднизолона натрия сукцинат в значительной степени и быстро гидролизует под действием холинэстераз с образованием активной формы – свободного метилпреднизолона. После в/в инфузии 30 мг/кг в течение 20 мин или 1 г в

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

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

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

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

Как и многие другие субстраты изофермента CYP3A4, метилпреднизолон может также являться субстратом АТФ-связанных (аденозинтрифосфат-связанных) транспортных

белков Р-гликопротеина, влияющих на распределение в тканях и взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Метилпреднизолон является субстратом изофермента CYP3A4. Изофермент CYP3A4 является основным изоферментом в наиболее распространенном подсемействе изоферментов CYP в печени взрослого человека. Этот изофермент катализирует бета-гидроксилирование стероидов – основной этап I фазы метаболизма как эндогенных, так и синтетических ГКС. Многие другие соединения также являются субстратами изофермента CYP3A4, некоторые из них (так же как и другие препараты) влияют на метаболизм метилпреднизолонa с помощью индукции или ингибирования изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5.).

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) метилпреднизолонa натрия сукцината из плазмы крови составляет 2,3-4 ч и, вероятно, не зависит от пути введения. Общий клиренс 5-6 мл/мин/кг. Метилпреднизолон – ГКС с промежуточной продолжительностью действия. Его $T_{1/2}$ из организма человека составляет 12-36 часов. За счет внутриклеточной активности выявляется выраженное различие между $T_{1/2}$ метилпреднизолонa из плазмы крови и $T_{1/2}$ из организма в целом. Метаболиты выводятся в основном почками, как в несвязанной форме, так и в форме глюкуронидов и сульфатов, которые образуются преимущественно в печени и частично – в почках. После в/в введения метилпреднизолонa, меченного углеродом ^{14}C , 75 % общей радиоактивности выводится почками в течение 96 ч, 9 % выводится через кишечник в течение 5 дней и 20 % обнаруживается в желчи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Натрия дигидрофосфата дигидрат

Динатрия гидрофосфат безводный

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Растворитель (в случае упаковки с растворителем)

Отсутствуют

6.2. Несовместимость

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

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими растворителями, кроме указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления раствор следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат, содержащий 250 мг метилпреднизолона, помещают в ампулы с точкой или кольцом излома бесцветного нейтрального стекла с классом сопротивления гидролизу HGA1 (первый гидролитический).

По 1, 3, 4 или 5 ампул препарата помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 контурную ячейковую упаковку с 1, 3, 4 или 5 ампулами препарата или 2, 4, 5 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами препарата вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 5 или 10 ампул препарата вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары с гофрированным вкладышем.

1 контурную ячейковую упаковку с 1, 3, 4 или 5 ампулами препарата в комплекте с растворителем «Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций» (1 контурная ячейковая упаковка из пленки поливинилхлоридной с 1, 3, 4 или 5 ампулами воды для инъекций по 4 мл из бесцветного нейтрального стекла с классом сопротивления гидролизу HGA1 (первый гидролитический)) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

1, 3 или 4 ампулы препарата и 1, 3 или 4 ампулы растворителя «Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций» помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной. 1 контурную ячейковую упаковку помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Упаковка для стационаров

По 10 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами препарата вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 2 контурных ячейковые упаковки с 5 ампулами препарата и 2 контурные ячейковые упаковки с 5 ампулами растворителя или 5 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами

препарата и 5 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами растворителя вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 50 или 100 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами препарата вместе с инструкцией по применению помещают в коробку из картона гофрированного.

По 25 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами препарата и 25 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами растворителя или 50 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами препарата и 50 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами растворителя вместе с инструкцией по применению помещают в коробку из картона гофрированного.

Не все размеры могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора препарата

Препарат необходимо проверить визуально на предмет изменения цвета или появления частиц.

Раствор препарата готовят непосредственно перед введением, для этого содержимое ампулы растворяют в 4 мл растворителя, упакованного в комплекте с препаратом.

В случае упаковки препарата без растворителя, для приготовления восстановленного раствора в качестве растворителя используют «Вода для инъекций, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций» (требуется 4 мл).

Приготовление растворов для внутривенной инфузии

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эллара»

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

тел./факс: +7 (49243) 6-42-22, +7 (49243) 6-42-24

электронная почта: info@ellara.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эллара»

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

тел./факс: +7 (49243) 6-42-22, +7 (49243) 6-42-24

электронная почта: info@ellara.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Метилпреднизолон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>