

## **Склад**

*діюча речовина:* methylprednisolone;

1 флакон містить 40 мг або 125 мг, або 500 мг, або 1000 мг метилпреднізолону у вигляді метилпреднізолону натрію сукцинату;

*допоміжні речовини:* для дозувань 125 мг або 500 мг, або 1000 мг - натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат безводний;

*допоміжні речовини:* для дозування 40 мг - натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат безводний; лактоза, моногідрат;

розчинник для дозування 40 мг та 125 мг: вода для ін'єкцій;

розчинник для дозування 500 мг та 1000 мг: спирт бензиловий (9 мг/мл), вода для ін'єкцій.

## **Лікарська форма**

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості:

порошок: від білого до майже білого кольору ліофілізат;

розчинник для дозування 40 мг та 125 мг: прозорий безбарвний розчин;

розчинник для дозування 500 мг та 1000 мг: прозора безбарвна рідина з легким запахом бензилового спирту.

## **Фармакотерапевтична група**

Кортикостероїди для системного застосування.

Код АТХ N02A B04.

## **Фармакодинаміка**

Глюкокортикоїди проникають через клітинну мембрану за допомогою дифузії та утворюють комплекси зі специфічними рецепторами в цитоплазмі. Далі ці комплекси надходять до клітинного ядра, зв'язуються з ДНК (хроматином) і стимулюють транскрипцію мРНК та подальший синтез різними ферментами

білків, що, в свою чергу, відповідають за численні ефекти глюкокортикоїдів після системного застосування. Глюкокортикоїди не лише виявляють значний вплив на запальні та імунні процеси, але також впливають на метаболізм вуглеводів, білків та жирів. Вони також діють на серцево-судинну систему, скелетні м'язи та центральну нервову систему.

#### Вплив на запальні та імунні процеси.

Протизапальні, імуносупресивні та антиалергічні властивості глюкокортикоїдів використовуються при більшості терапевтичних показань. Наявність цих властивостей призводить до таких результатів:

- зменшення кількості імуноактивних клітин навколо осередку запалення;
- зменшення вазодилатації;
- стабілізація лізосомальних мембран;
- пригнічення фагоцитозу;
- зменшення утворення простагландинів та пов'язаних з ними речовин.

Доза метилпреднізолону 4 мг виявляє такий самий глюкокортикостероїдний (протизапальний) ефект, як 20 мг гідрокортизону. Метилпреднізолон демонструє лише мінімальний мінералокортикоїдний ефект (200 мг метилпреднізолону відповідає 1 мг дезоксикортикостерону).

#### Вплив на метаболізм вуглеводів та білків.

Глюкокортикоїди чинять катаболічну дію на обмін білків. Вивільнені амінокислоти у печінці перетворюються за допомогою процесу глюконеогенезу в глюкозу та глікоген. Таким чином, знижується абсорбція глюкози периферичними тканинами, що може призводити до гіперглікемії та глюкозурії, особливо у пацієнтів зі схильністю до цукрового діабету.

#### Вплив на метаболізм жирів.

Глюкокортикоїди чинять ліполітичну дію, що поширюється переважно на кінцівки. Вони також чинять ліпогенетичну дію, яка найбільше проявляється в ділянці грудної клітки, шиї та голови. Все це призводить до перерозподілу жирових відкладень.

Максимальна фармакологічна дія кортикостероїдів відстає від досягнення їхніх пікових концентрацій у крові, що вказує на те, що більшість ефектів цих лікарських засобів є ймовірніше, результатом модифікації активності ферментів, а не прямої дії цих засобів.

### **Фармакокінетика**

*In vivo* холінестерази швидко перетворюють метилпреднізолону натрію сукцинат у вільний метилпреднізолон шляхом гідролізу. У чоловіків метилпреднізолон утворює слабкий дисоційований зв'язок з альбуміном і транскортином. Зв'язується близько 40–90 % лікарського засобу.

Внутрішньовенна інфузія препарату у дозі 30 мг/кг маси тіла при введенні протягом 20 хвилин або у дозі 1 г при введенні протягом 30–60 хвилин призводить приблизно через 15 хвилин до пікової концентрації метилпреднізолону у плазмі крові, що становить близько 20 мг/мл. Через приблизно 25 хвилин після внутрішньовенної болюсної ін'єкції препарату у дозі 40 мг піковий показник метилпреднізолону у плазмі крові становить 42–47 мг/100 мл. Через приблизно 120 хвилин після внутрішньом'язової ін'єкції препарату у дозі 40 мг пікова концентрація метилпреднізолону у плазмі крові становить 34 мг/100 мл. При внутрішньом'язовій ін'єкції піковий показник нижчий, ніж при внутрішньовенній ін'єкції. При проведенні внутрішньом'язової ін'єкції концентрація у плазмі крові утримується протягом тривалішого періоду, що призводить до того, що при обох шляхах введення надходить еквівалентна кількість метилпреднізолону. Клінічна значущість цих незначних відмінностей, імовірно, є мінімальна, якщо розглядати механізм дії глюкокортикоїдів. Клінічна відповідь зазвичай спостерігається через 4–6 годин після введення препарату. При лікуванні бронхіальної астми перші сприятливі результати вже можуть відзначатися через 1–2 години. Період напіввиведення метилпреднізолону натрію сукцинату з плазми крові становить 2,3–4 години та, ймовірно, не залежить від шляху введення.

Метилпреднізолон — це глюкокортикоїд середньої тривалості дії. Його біологічний період напіввиведення становить 12–36 годин. Внутрішньоклітинна активність глюкокортикоїдів відображається чіткою різницею між періодом напіввиведення з плазми крові та фармакологічним періодом напіввиведення. Фармакологічна активність зберігається після того, як рівень препарату в плазмі крові вже не визначається. Тривалість протизапальної активності глюкокортикоїдів приблизно дорівнює тривалості пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової (ГГА) системи. Метаболізм метилпреднізолону здійснюється у печінці за допомогою таких самих процесів, як і для кортизолу. Основними метаболітами є 20-бета-гідроксиметилпреднізолон та 20-бета-гідрокси-6-альфа-метилпреднізолон. Метаболіти переважно виводяться із сечею у вигляді глюкуронідів, сульфатів та некон'югованих сполук. Після внутрішньовенного введення метилпреднізолону, міченого C14, 75 % загальної радіоактивності відзначається у сечі протягом 96 годин, 9 % — через 5 днів у калі людини та 20 % — у жовчі.

## Показання

Застосування глюкокортикоїдів слід розглядати лише як виключно симптоматичне лікування, за винятком окремих ендокринних розладів, коли вони застосовуються як замісна терапія.

### Протизапальне лікування.

- *Ревматичні захворювання.*

Як допоміжна терапія для короткочасного застосування (щоб допомогти пацієнтові пережити гострий епізод або загострення) при таких захворюваннях:

- посттравматичний остеоартрит;
  - синовіт при остеоартриті;
  - ревматоїдний артрит, зокрема ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може виникнути потреба у підтримуючій терапії низькою дозою);
  - гострий і підгострий бурсит;
  - епикондиліт;
  - гострий неспецифічний тендосиновіт;
  - гострий подагричний артрит;
  - псоріатичний артрит;
  - анкілозуючий спондиліт.
- *Колагенози (системні хвороби сполучної тканини).*

Під час загострення або як підтримуюча терапія в окремих випадках при таких захворюваннях, як:

- системний червоний вовчак (та вовчаковий нефрит);
  - гострий ревматичний кардит;
  - системний дерматоміозит (поліміозит);
  - вузликівий періартеріт;
  - синдром Гудпасчера.
- *Дерматологічні захворювання:*
- пухирчатка;
  - тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона);
  - ексфолюативний дерматит;
  - бульозний герпетиформний дерматит;
  - тяжкий себорейний дерматит;
  - тяжкий псоріаз;
  - грибоподібний мікоз;

- кропив'янка.

- *Алергічні стани.*

Контроль тяжких або інвалідизуючих алергічних станів, які не піддаються належно проведеному традиційному лікуванню, при таких захворюваннях, як:

- бронхіальна астма;
- контактний дерматит;
- атопічний дерматит;
- сироваткова хвороба;
- сезонний або цілорічний алергічний риніт;
- реакції гіперчутливості до лікарських засобів;
- кропив'янка;
- гострий неінфекційний набряк гортані (лікарським засобом першого вибору є епінефрин).

- *Офтальмологічні захворювання.*

Тяжкі гострі та хронічні алергічні і запальні процеси в ділянці ока, зокрема:

- очна форма Herpes zoster;
- ірит, іридоцикліт;
- хоріоретиніт;
- дифузний задній увеїт і хоріоїдит;
- неврит зорового нерва;
- симпатична офтальмія;
- запалення середнього сегмента ока;
- алергічний кон'юнктивіт;
- алергічні виразки краю рогівки;
- кератит.

- *Захворювання шлунково-кишкового тракту.*

Критичні періоди при таких захворюваннях:

- виразковий коліт (системна терапія);
- регіональний ентерит (системна терапія).

- *Респіраторні захворювання:*

- саркоїдоз легень;
- бериліоз;
- фульмінантний або дисемінований туберкульоз легень, при одночасному застосуванні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією;

- синдром Лефлера, який не піддається лікуванню іншими засобами;
  - аспіраційний пневмоніт;
  - середня та тяжка форма пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, у хворих на СНІД (як допоміжна терапія протягом перших 72 годин протипневмоцистної терапії);
  - загострення хронічного обструктивного захворювання легень.
- *Стани, які супроводжуються набряками.*

Для індукування діурезу або ремісії при протеїнурії при нефротичному синдромі, протеїнурії без уремії.

#### Імуносупресивне лікування.

- *Трансплантація органа.*

#### Лікування гематологічних та онкологічних захворювань.

- *Гематологічні захворювання:*
  - набута (аутоімунна) гемолітична анемія;
  - ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура дорослих (лише внутрішньовенно; внутрішньом'язове застосування протипоказане);
  - вторинна тромбоцитопенія дорослих;
  - еритробластопенія (еритроцитарна анемія);
  - вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія;
- *Онкологічні захворювання.*

Паліативне лікування таких захворювань, як:

- лейкози та лімфоми у дорослих;
- гострий лейкоз у дітей;
- для покращання якості життя хворих з термінальною стадією ракового захворювання.

#### Інші.

- *Нервова система.*
  - набряк головного мозку, зумовлений первинною або метастатичною пухлиною, і/або допоміжне лікування при хірургічних операціях або променевій терапії.
  - загострення розсіяного склерозу.

- Гостра травма спинного мозку. Лікування необхідно починати в перші вісім годин після травми.
- Туберкульозний менінгіт з блокадою субарахноїдального простору або загрозою блокади, при одночасному застосуванні відповідної протитуберкульозної хіміотерапії.
- Трихінельоз з ураженням нервової системи або міокарда.
- Профілактика нудоти та блювання, що пов'язані з хіміотерапією з приводу злоякісного новоутворення.

### Ендокринні розлади.

- Первинна або вторинна недостатність кори надниркових залоз.
- Гостра недостатність кори надниркових залоз.

При цих показаннях препаратами вибору є гідрокортизон або кортизон. За певних обставин можна застосовувати синтетичні аналоги у комбінації з мінералокортикоїдами.

- Лікування шоків: шок внаслідок недостатності кори надниркових залоз або шок, який не відповідає на традиційне лікування, у разі підтвердженої або ймовірної недостатності кори надниркових залоз (загалом препаратом вибору є гідрокортизон). Якщо мінералокортикоїдні ефекти є небажаними, перевага може віддаватися метилпреднізолону.
- Перед хірургічним втручанням та у разі тяжкої травми або захворювання у пацієнтів зі встановленою недостатністю кори надниркових залоз або у разі наявності сумнівів щодо резерву кори надниркових залоз.
- Вроджена гіперплазія надниркових залоз.
- Негнійний тиреоїдит.
- Гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісним новоутворенням.

### **Протипоказання**

Системні грибкові інфекції.

Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

Солу-Медрол у дозуванні 40 мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко (див. розділ «Особливості застосування»).

*Відносні протипоказання.*

Особливі групи ризику. За пацієнтами, які належать до нижченаведених особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду (див. також розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»): діти, пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, психіатричними симптомами в анамнезі, окремими інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом або певними вірусними захворюваннями, наприклад герпесом або оперізуючим герпесом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

### Бажані взаємодії.

- Профілактика нудоти та блювання, пов'язаних з хіміотерапією раку.
- Легка або помірною еметогенна хіміотерапія.

Для посилення ефекту можна застосовувати хлорований фенотіазин з першою дозою метилпреднізолону (за годину до хіміотерапії).

- Високоеметогенна хіміотерапія.

Для посилення ефекту з першою дозою метилпреднізолону (за годину до хіміотерапії) можна застосовувати метоклопрамід або бутирофенон.

- Метилпреднізолон застосовують одночасно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією при лікуванні фульмінантного або дисемінованого туберкульозу легень та туберкульозного менінгіту з блокадою субарахноїдального простору або загрозою блокади.
- Під час лікування неопластичних захворювань, таких як лейкемія та лімфома, метилпреднізолон зазвичай застосовують у комбінації з алкілюючим засобом, антиметаболітом та алкалоїдом барвінку.

### Небажані взаємодії.

- Комбінація глюкокортикостероїдів з ульцерогенними препаратами (наприклад саліцилатами та НПЗЗ) підвищує ризик виникнення шлунково-кишкових ускладнень.
- Комбінація глюкокортикостероїдів з тiazидними діуретиками підвищує ризик непереносимості глюкози.
- Глюкокортикостероїди можуть підвищувати потребу в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у пацієнтів з цукровим діабетом.
- При проведенні терапії кортикостероїдами пацієнтів не слід вакцинувати проти віспи. Інші процедури імунізації не слід проводити пацієнтам, які



приймають кортикостероїди, особливо у високих дозах, через можливу небезпеку неврологічних ускладнень та відсутність відповіді на антитіла.

- Ацетилсаліцилову кислоту слід застосовувати з обережністю одночасно з кортикостероїдами при гіпопротромбінемії. Метилпреднізолон може збільшувати кліренс хронічних високих доз аспірину. Це може призвести до зниження рівня саліцилату в сироватці крові або збільшення ризику токсичності саліцилату після відміни метилпреднізолону.
- Повідомлялося про судоми у разі одночасного застосування метилпреднізолону та циклоспорину. Одночасне застосування цих двох препаратів призводить до взаємного пригнічення метаболізму, підвищується ймовірність судом та інших небажаних явищ, пов'язаних з окремим застосуванням цих препаратів.
- Препарати, що індукують печінкові ферменти (такі як фенобарбітал, фенітоїн та рифампіцин), можуть збільшувати кліренс метилпреднізолону. Для отримання бажаної відповіді може бути потрібне збільшення дози метилпреднізолону.
- Інгібітори СYP3A4 (такі як макроліди, триазольні антимікотичні засоби та деякі блокатори кальцієвих каналів) можуть інгібувати метаболізм метилпреднізолону і, отже, зменшувати його кліренс. Для того щоб уникнути стероїдної токсичності, дози метилпреднізолону слід титрувати.
- Інгібітори протеази (наприклад ритонавір, індинавір) та активатори фармакокінетики (наприклад кобіцистат) інгібують активність СYP3A4, що призводить до зниження печінкового кліренсу та підвищення концентрації кортикостероїдів у плазмі крові. Може бути потрібна корекція дози кортикостероїдів (див. розділ «Особливості застосування»).
- Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти може бути різним. Повідомлялося як про посилення, так і про зниження ефекту антикоагулянту у разі застосування в комбінації з кортикостероїдами. Отже, параметри коагуляції слід контролювати, щоб досягти бажаного антикоагулянтного ефекту.

### Основні випадки несумісності.

Для того щоб уникнути проблем із сумісністю і стабільністю, метилпреднізолону натрію сукцинат рекомендується вводити окремо від інших сполук, які застосовуються внутрішньовенно. До лікарських засобів, які характеризуються фізичною несумісністю з метилпреднізолону натрію сукцинатом у розчині, належать (перелік не є вичерпним): алопуринол натрію, доксапраму гідрохлорид, тайгециклін, дилтіазему гідрохлорид, кальцію глюконат, векуронію бромід, рокуронію бромід, цизатракурію безилат, глікопіролат, пропофол.

Взаємодії, що мають позитивні наслідки.

Профілактика нудоти та блювання, що пов'язані з хіміотерапією з приводу злоякісного новоутворення.

- Хіміотерапія, що викликає легкий або помірний еметогенний ефект. Для посилення ефекту з першою дозою метилпреднізолону можна застосовувати хлорований фенотіазин (за одну годину до хіміотерапії).
- Хіміотерапія, що викликає виражений еметогенний ефект. Для посилення ефекту з першою дозою метилпреднізолону можна застосовувати метоклопрамід або бутирофенон (за одну годину до хіміотерапії).

Лікування метилпреднізолоном фульмінантного або дисемінованого туберкульозу легень та туберкульозного менінгіту з блокадою субарахноїдального простору або загрозою блокади проводять одночасно із застосуванням відповідної протитуберкульозної хіміотерапії.

Лікування метилпреднізолоном неопластичних захворювань, наприклад лейкозу та лімфоми, зазвичай проводиться у комбінації з алкілюючим засобом, антиметаболітом та алкалоїдом барвінку.

## **Особливості застосування**

### Особливі групи ризику.

Пацієнти, що належать до нижченаведених груп ризику, повинні знаходитись під пильним медичним наглядом і отримувати лікування протягом якнайкоротшого періоду.

- Діти: у дітей, які отримують глюкокортикоїди щоденно протягом тривалого часу по декілька разів на добу, може відмічатися затримка росту. Використання такого режиму можливе лише у разі наявності серйозних показань.
- Пацієнти з цукровим діабетом: прояви латентного діабету або підвищена потреба в інсуліні чи пероральних гіпоглікемічних засобах.
- Пацієнти з артеріальною гіпертензією: загострення артеріальної гіпертензії.
- Пацієнти з психічними симптомами в анамнезі: існуюча емоційна нестабільність або психотичні тенденції можуть загострюватись внаслідок прийому кортикостероїдів.

Оскільки ускладнення лікування глюкокортикоїдами залежать від дози та тривалості лікування, рішення про відношення користь/ризик приймається індивідуально у кожному окремому випадку як щодо дози та тривалості лікування, так і стосовно щоденної або переривчастої терапії.

Пацієнтам, які під час терапії кортикостероїдами піддаються незвичайному стресу, показано збільшення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації.

Глюкокортикостероїди можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватись опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Застосування кортикостероїдів як монотерапії або у комбінації з іншими імуносупресивними засобами, які впливають на клітинний, гуморальний імунітет або функцію нейтрофілів, може супроводжуватися розвитком інфекцій, спричинених будь-яким патогеном, зокрема вірусами, бактеріями, грибами, найпростішими та гельмінтами, у будь-якій частині організму. Ці інфекції можуть мати легкий ступінь тяжкості, але можуть бути тяжкими і деколи летальними. З підвищенням доз кортикостероїдів частота виникнення інфекцій збільшується.

Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Цим пацієнтам можна вводити вбиті або інактивовані вакцини; проте відповідь на такі вакцини може бути зниженою. Будь-які необхідні процедури імунізації можна проводити пацієнтам, які отримують неімуносупресивні дози кортикостероїдів.

Дані клінічних досліджень щодо оцінки ефективності застосування метилпреднізолону натрію сукцинату при септичному шоці свідчать про те, що більш високий рівень смертності спостерігається в підгрупі пацієнтів, які на момент дослідження мали підвищений креатинін сироватки крові або у яких розвинулася вторинна інфекція після початку лікування.

При активному туберкульозі застосування метилпреднізолону натрію сукцинату повинно обмежуватися випадками фульмінантного або дисемінованого туберкульозу і починатися одночасно з відповідним курсом протитуберкульозної терапії.

Якщо кортикостероїди показані пацієнтам з латентним туберкульозом або реактивністю на туберкулін, слід ретельно спостерігати за станом цих пацієнтів, оскільки можлива реактивація захворювання. Під час тривалої терапії кортикостероїдами ці пацієнти повинні отримувати хіміопрофілактику.

У зв'язку з тим, що у пацієнтів, які отримують парентеральну терапію кортикостероїдами, рідко можливі анафілактичні реакції (наприклад бронхоспазм), перед застосуванням препарату слід вжити відповідних заходів безпеки, особливо якщо пацієнт має алергію на будь-який препарат в анамнезі.

Вторинна недостатність кори надниркових залоз, спричинена дією препарату, може бути мінімізована шляхом поступового зменшення дози. Цей тип відносної недостатності може зберігатися протягом декількох місяців після припинення терапії; отже, у будь-якій стресовій ситуації, що виникає протягом цього періоду, слід поновити гормональну терапію. Оскільки секреція мінералокортикоїдів може бути порушена, одночасно слід призначати сіль та/або мінералокортикоїд.

*Посилений ефект глюкокортикостероїдів спостерігається у пацієнтів з гіпотиреозом та цирозом.*

Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з очною формою простого герпесу через можливість розвитку перфорації рогівки.

Можливе порушення зору при застосуванні топічних форм кортикостероїдів та кортикостероїдів системного застосування. Якщо спостерігаються такі симптоми, як розпливчастий зір або інші порушення зору, пацієнта слід направити на консультацію до офтальмолога з метою виявлення можливих причин, якими можуть бути катаракта, глаукома або рідкісні захворювання, зокрема центральна серозна хоріоретинопатія, про розвиток яких повідомлялося при системному чи місцевому застосуванні кортикостероїдів.

Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти розвиток гострого панкреатиту.

Лікування глюкокортикоїдами може маскувати перитоніт або інші ознаки чи симптоми таких розладів з боку шлунково-кишкового тракту, як перфорація, обструкція чи панкреатит.

Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам: з неспецифічним виразковим колітом, якщо існує ймовірність розвитку перфорації, абсцесу або інших гнійних інфекцій; при дивертикуліті, нещодавніх кишкових анастомозах, активних або латентних шлункових або пептичних виразках, нирковій недостатності, артеріальній гіпертензії, остеопорозі або міастенії гравіс.

При застосуванні кортикостероїдів, включаючи метилпреднизолон, спостерігалось підвищення частоти випадків склеродермічного ниркового кризу, тому слід дотримуватись обережності при застосуванні пацієнтам з системним склерозом.

Під час застосування кортикостероїдів спостерігались випадки тромбозу, включаючи венозну тромбоемболію. Тому кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають тромбоемболічні розлади або схильні до їх розвитку.

Необхідно ретельно спостерігати за ростом та розвитком немовлят та дітей при тривалому застосуванні кортикостероїдів.

Вплив на гепатобіліарну систему: медикаментозне ураження печінки, включаючи гострий гепатит або підвищення рівня ферментів печінки, може бути результатом циклічного імпульсного внутрішньовенного застосування метилпреднізолону (зазвичай при початковій дозі  $\geq 1$  г на добу). Зареєстровано рідкісні випадки гепатотоксичності. Час до появи симптомів може становити декілька тижнів чи більше. У більшості випадків небажані явища зникали після припинення лікування. Тому необхідний належний моніторинг стану пацієнта.

При комбінованому лікуванні метилпреднізолоном та циклоспорином спостерігалися судоми. Оскільки одночасне застосування цих двох препаратів призводить до взаємного пригнічення метаболізму, підвищується ймовірність судом та інших небажаних явищ, пов'язаних з окремим застосуванням цих препаратів.

При застосуванні високих доз кортикостероїдів повідомлялося про розвиток гострої міопатії, найчастіше у пацієнтів з розладами нервово-м'язової передачі (наприклад з міастенією гравіс) або у пацієнтів, які отримували супутню терапію мієлорелаксантами (блокаторами нервово-м'язової передачі), наприклад панкуронієм. Ця гостра міопатія є генералізованою, може залучати очні і дихальні м'язи і призводити до квадрипарезу. Можливе підвищення рівня креатинкінази. До настання клінічного покращення або одужання після припинення застосування кортикостероїдів може минати від декількох тижнів до декількох років.

У пацієнтів, які отримували терапію кортикостероїдами, спостерігалася саркома Капоші. Припинення лікування кортикостероїдами може призвести до клінічної ремісії.

Повідомлялося про загострення феохромоцитом, яке може мати летальний наслідок, після застосування системних кортикостероїдів. Пацієнтам із підозрюваною або підтвердженою феохромоцитомою кортикостероїди можна застосовувати лише після проведення належної оцінки співвідношення користь/ризик.

Відновлені розчини лікарського засобу (у формі випуску по 500 мг порошку у флаконі та 1000 мг порошку у флаконі) містять бензиловий спирт (9 мг бензилового спирту на 1 мл). Відновлені розчини препарату Солу-Медрол у флаконах типу Act-O-Vial не містять бензилового спирту (див. розділ «Склад»).

Бензиловий спирт може спричиняти алергічні реакції. Повідомлялося, що внутрішньовенне застосування бензилового спирту було пов'язане з розвитком серйозних побічних реакцій та летального гаспінг-синдрому у новонароджених (див. розділ «Діти»). Мінімальна кількість бензилового спирту, при вживанні якої можливий розвиток токсичності, невідома. Великі об'єми препарату слід застосовувати з обережністю та у разі крайньої необхідності, особливо вагітним жінкам, жінкам, які годують груддю, або особам з ураженням печінки або нирок через ризик накопичення та токсичності (метаболічний ацидоз).

Алергія на коров'яче молоко (лише для препарату Солу-Медрол у дозуванні 40 мг/мл у флаконі типу AoV).

Солу-Медрол, що випускається у дозуванні 40 мг/мл у флаконі типу AoV, як допоміжну речовину містить лактозу моногідрат, що походить з молока корів. Тому даний препарат може містити сліди білків коров'ячого молока (алергени коров'ячого молока). Серйозні алергічні реакції, включаючи бронхоспазм та анафілаксію, були зареєстровані у пацієнтів з алергією на білки коров'ячого молока, які отримували лікування при гострих алергічних станах. Пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко не слід застосовувати препарат Солу-Медрол, що випускається у дозуванні 40 мг/мл у флаконі типу AoV.

Можливість алергічних реакцій на білки коров'ячого молока слід враховувати пацієнтам, які отримують препарат Солу-Медрол у дозуванні 40 мг/мл у флаконі типу AoV для лікування гострих алергічних станів та у яких спостерігається погіршення симптомів або з'являються нові алергічні симптоми (див. розділ «Протипоказання»). У таких випадках терапію препаратом Солу-Медрол у дозуванні 40 мг/мл у флаконі типу AoV слід припинити та призначити пацієнту відповідну терапію.

Під час інтерпретації цілого ряду біологічних тестів та параметрів (наприклад шкірних тестів, рівнів гормонів щитовидної залози) слід враховувати вплив кортикотерапії.

Тривалість лікування повинна в цілому бути максимально короткою. Медичний нагляд рекомендується під час тривалої терапії (див. також «Спосіб застосування та дози»). Припинення довготривалого лікування також повинно відбуватися під медичним наглядом (поступове припинення, оцінка функції надниркових залоз). Найважливішими симптомами недостатності надниркових залоз є астенія, ортостатична гіпотензія та депресія.

З огляду на високу частоту атрофії підшкірної клітковини слід уникати ін'єкцій в дельтовидний м'яз.

За результатами багатоцентрового дослідження, метилпреднізолону натрію сукцинат не слід регулярно застосовувати для лікування травм голови. Результати дослідження показали збільшення смертності протягом 2 тижнів після травми у пацієнтів, яким вводили метилпреднізолону натрію сукцинат, порівняно з плацебо (відносний ризик 1,18). Причинний зв'язок з лікуванням метилпреднізолону натрію сукцинатом не встановлено.

Одночасна терапія інгібіторами СYP3A, включаючи препарати, що містять кобіцистат, очікувано збільшує ризик розвитку системних побічних ефектів. Слід уникати такої комбінації, якщо тільки користь не перевищує підвищеного ризику розвитку системних побічних реакцій на застосування кортикостероїдів. У цьому випадку слід контролювати стан пацієнтів щодо розвитку системних побічних реакцій на кортикостероїди (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Цей лікарський засіб містить натрію менше 1 ммоль (23 мг)/дозу, тобто практично вільний від натрію.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Хоча порушення зору відноситься до рідкісних побічних реакцій, пацієнтам, які керують транспортними засобами і/або працюють з іншими механізмами, слід бути обережними.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

#### *Беременность.*

Некоторые исследования на животных показали, что кортикостероиды при введении во время беременности в больших дозах могут вызвать пороки развития плода. Однако кортикостероиды не влекут развития врожденных аномалий при применении беременными женщинами. Несмотря на результаты исследований на животных, риск поражения плода является низким в случае применения препарата во время беременности. При отсутствии адекватных исследований эффекта препарата на репродуктивную систему человека и внутриутробное развитие плода, метилпреднизолон натрия сукцинат следует применять во время беременности только после тщательного оценивания соотношение польза/риск для матери и плода. Если длительное лечение кортикостероидами следует прекратить во время беременности (как и другие длительные методы лечения), это должно происходить постепенно (см. Также «Способ применения и дозы»). Однако в некоторых случаях (например, заместительная терапия

недостаточности надпочечников) может потребоваться продолжение лечения или даже увеличения дозы.

Кортикостероиды легко пересекают плацентарный барьер. В некоторых ретроспективных исследованиях наблюдалось повышение частоты рождения детей с низкой массой тела у матерей, получавших кортикостероиды. У людей риск низкой массы тела новорожденных зависит от дозы препарата. Этот риск можно минимизировать путем применения низких доз кортикостероидов. Несмотря на то, что недостаточность надпочечников встречается редко у новорожденных, которые подвергались внутриутробному воздействию кортикостероидов, следует проводить тщательное наблюдение и оценку состояния младенцев, подвергавшихся воздействию существенных доз кортикостероидов, по выявлению признаков недостаточности надпочечников. Влияние кортикостероидов на схватки и роды неизвестен.

### Кормления грудью.

Кортикостероиды, включая преднизолон, проникают в грудное молоко. Это лекарственное средство следует применять во время кормления грудью только после тщательного оценивания соотношения польза/риск для матери и младенца.

Бензиловый спирт может проникать через плацентарный барьер.

### **Спосіб застосування та дози**

Розчин метилпреднізолону натрію сукцинату можна вводити за допомогою внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції чи шляхом внутрішньовенної інфузії. При наданні первинної невідкладної допомоги перевага надається застосуванню у вигляді внутрішньовенної ін'єкції (див. таблицю 1 для отримання інформації щодо рекомендованих доз). Дозу для немовлят і дітей можна зменшувати, проте більшою мірою керуватися потрібно тяжкістю стану і відповіддю пацієнта на лікування, а не його віком або масою тіла. Доза повинна становити щонайменше 0,5 мг/кг маси тіла кожні 24 години.

При ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі дорослих препарат застосовують лише внутрішньовенно (внутрішньом'язове застосування протипоказане).

Таблиця 1. Рекомендовані дози метилпреднізолону натрію сукцинату



<p>Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю</p>	<p>Рекомендована доза становить 30 мг/кг маси тіла при введенні в/в протягом щонайменше 30 хвилин.</p> <p>Цю дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності (див. розділ «Особливості застосування»).</p>
<p>ПУЛЬС-ТЕРАПІЯ у разі дуже серйозного загострення і/або неефективності стандартної терапії, зокрема, нестероїдними протизапальними засобами, солями золота та пеніциламіном</p>	<p>Ревматоїдний артрит:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 г/добу внутрішньовенно протягом 1, 2, 3 чи 4 днів або</li> <li>• 1 г/місяць внутрішньовенно протягом 6 місяців.</li> </ul> <p>Оскільки застосування високих доз кортикостероїдів може спричинити аритмогенну дію, ця терапія повинна обмежуватися умовами стаціонару, де наявні електрокардіограф та дефібрилятор.</p> <p>Дозу слід вводити внутрішньовенно протягом принаймні 30 хвилин, і її введення можна проводити повторно, якщо протягом одного тижня після терапії не спостерігається зменшення симптомів або цього вимагає стан пацієнта.</p>
<p>Профілактика нудоти та блювання, що пов'язані з хіміотерапією з приводу злякисного новоутворення</p>	<p>Хіміотерапія, що спричиняє легкий або помірний еметогенний ефект:</p> <p>введення препарату Солу-Медрол у дозі 250 мг внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин за одну годину до проведення хіміотерапії, на початку хіміотерапії та після закінчення хіміотерапії. Для посилення ефекту з першою дозою препарату Солу-Медрол можна також застосовувати хлорований фенотіазин.</p> <p>Хіміотерапія, що спричиняє виражений еметогенний ефект:</p> <p>введення препарату Солу-Медрол у дозі 250 мг внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин з відповідними дозами метоклопраміду або бутирофенону за одну годину до проведення хіміотерапії, а потім - препарат Солу-Медрол у дозі 250 мг внутрішньовенно на початку терапії та після закінчення хіміотерапії.</p>

<p>Гостра травма спинного мозку</p>	<p>Лікування необхідно починати в перші вісім годин після травми.</p> <p>Якщо лікування почали проводити протягом 3 годин після травми:</p> <p>вводять метилпреднізолон у дозі 30 мг/кг маси тіла внутрішньовенно болюсно протягом 15 хвилин під постійним медичним спостереженням.</p> <p>Після болюсної ін'єкції роблять перерву 45 хвилин, після чого проводять безперервну інфузію препарату у дозі 5,4 мг/кг маси тіла на годину протягом 23 годин.</p> <p>Якщо лікування почали проводити протягом 3–8 годин після травми:</p> <p>вводять метилпреднізолон у дозі 30 мг/кг маси тіла внутрішньовенно болюсно протягом 15 хвилин під постійним медичним спостереженням.</p> <p>Після болюсної ін'єкції роблять перерву 45 хвилин, після чого проводять безперервну інфузію препарату у дозі 5,4 мг/кг маси тіла на годину протягом 47 годин.</p> <p>Для інфузійної помпи бажано вибирати інше місце для внутрішньовенного ведення, ніж для болюсної ін'єкції.</p> <p>Така швидкість введення для болюсної ін'єкції можлива лише для цього показання під контролем ЕКГ та із забезпеченням можливості використання дефібрилятора.</p> <p>Болюсне внутрішньовенне введення високих доз метилпреднізолону (дози понад 500 мг протягом менше 10 хвилин) може призвести до виникнення аритмій, судинного колапсу та зупинки серця.</p>
-------------------------------------	--

При інших показаннях	Початкова доза становить від 10 до 500 мг залежно від клінічного стану пацієнта та виду захворювання. Великі дози можуть бути потрібні у разі короткочасного лікування тяжких гострих станів, зокрема бронхіальної астми, сироваткової хвороби, уртикарних трансфузійних реакцій та загострень розсіяного склерозу. Початкову дозу до 250 мг включно потрібно вводити внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин, а дози, які перевищують 250 мг, слід вводити протягом принаймні 30 хвилин. Наступні дози можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалами, які залежать від відповіді пацієнта та його клінічного стану. Терапія кортикостероїдами застосовується як допоміжна і не замінює традиційну терапію.
----------------------	--

Дозу необхідно знижувати або відмінити поступово, якщо препарат вводився більше кількох днів. Якщо при хронічному захворюванні виникає спонтанна ремісія, лікування необхідно припинити. Під час тривалої терапії потрібно періодично виконувати звичайні лабораторні дослідження, зокрема аналіз сечі, визначення рівня цукру в крові через дві години після їди, а також контролювати показники артеріального тиску та маси тіла, проводити рентгенографію органів грудної клітки. У пацієнтів з виразками в анамнезі або вираженою диспепсією бажано виконувати рентгенографію верхніх відділів ШКТ. У разі раптового припинення тривалого лікування також необхідно проводити медичне спостереження. Для введення у вигляді внутрішньовенної (або внутрішньом'язової) ін'єкції розчин готують згідно з інструкцією.

#### Інструкції щодо застосування препарату у двоємнісному флаконі типу Act-O-Vial.

1. Натискають на пластиковий активатор, щоб розчинник надійшов до нижньої ємності.
2. Обережно збовтують, щоб перемішати розчин.
3. Знімають пластикову пластину, яка вкриває центр пробки.
4. Стерилізують вивільнену частину гумової пробки.
5. Вводять голку (бажано розміром 22G) вертикально крізь центр пробки, доки її кінчик не стане видимим. Перевертають флакон і набирають потрібну дозу лікарського засобу. Якщо використовують більш товсту голку, важливо уникати нахилу голки та вводити її перпендикулярно до центру гумової пробки.

#### Інструкції щодо застосування препарату у флаконі в комплекті з розчинником.

В асептичних умовах додають розчинник до флакона зі стерильним порошком. Застосовують лише спеціальний розчинник.

Для того щоб набрати препарат із флакона, див. пункт 5 «Інструкції щодо застосування препарату у двоємнісному флаконі типу Act-O-Vial» стосовно розміру голки, яку бажано використовувати.

### ПРИГОТУВАННЯ ПЕРФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ.

Спочатку готують відновлений розчин згідно з інструкцією. Терапію можна починати, ввівши розчин метилпреднізолону натрію сукцинату внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин (дози до 250 мг включно) та протягом принаймні 30 хвилин (дози, що перевищують 250 мг). Наступні дози можна набирати та вводити аналогічно. Якщо потрібно, лікарський засіб можна вводити у розбавлених розчинах за допомогою змішування відновленого препарату з 5 % розчином декстрози у воді, фізіологічним розчином, 5 % розчином декстрози у 0,45 % або 0,9 % натрію хлориді. Отримані розчини слід використати протягом 3-х годин після відтворення за умов зберігання при температурі 20-25 °С або протягом 24 годин після відтворення за умов зберігання при температурі 2-8 °С.

Будь-які невикористані залишки лікарського засобу або відходи слід утилізувати відповідно до вимог місцевого законодавства.

### **Діти**

Препарат можна призначати дітям, у т.ч. немовлятам.

Деякі форми випуску препарату містять бензиловий спирт (див. розділ «Склад»).

Бензиловий спирт може спричиняти алергічні реакції. Повідомлялося, що внутрішньовенне застосування бензилового спирту було пов'язане з розвитком серйозних побічних реакцій та летального гаспінг-синдрому у новонароджених. Мінімальна кількість бензилового спирту, при вживанні якої можливий розвиток токсичності, невідома. Бензиловий спирт не слід застосовувати для лікування новонароджених (віком до 4-х тижнів), якщо інше не рекомендовано лікарем. Бензиловий спирт не слід застосовувати довше ніж 1 тиждень через підвищений ризик його накопичення в організмі дітей віком до 3-х років, якщо інше не рекомендовано лікарем.

У дітей, які отримують тривалу щоденну терапію дробовими дозами глюкокортикоїдів, може відмічатися затримка росту, і застосування такого режиму слід обмежити найбільш серйозними показаннями.

## **Передозування**

Не існує клінічного синдрому гострого передозування метилпреднізолону натрію сукцинату. Хронічне передозування викликає характерні симптоми синдрому Кушинга. Метилпреднізолон виводиться шляхом діалізу.

## **Побічні реакції**

Возможны системные побочные реакции. Несмотря на то, что они редко возникают при очень кратковременной терапии, за ними следует всегда тщательно наблюдать. Это является частью надзора при любой кортикостероидов и касается не только конкретного препарата. Возможные побочные реакции на глюкокортикоиды, в частности метилпреднизолон, включают:

*Инфекции и инвазии:* маскировка инфекций, активация латентных инфекций, оппортунистические инфекции, перитонит. Перитонит может быть основным признаком или симптомом нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, таких, как перфорация, обструкция или панкреатит (см. Раздел «Особенности применения»).

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности (включая анафилаксии, с нарушением кровообращения или без него, остановкой сердца, бронхоспазмом).

*Эндокринные расстройства:* развитие кушингоидного состояния, угнетение гипофизарно-адренкортикальной оси.

*Нарушение обмена веществ, метаболизма:* метаболический ацидоз, задержка натрия, задержка жидкости, гипокалиемический алкалоз, проявления латентного сахарного диабета, повышение потребности в инсулине или пероральных противодиабетических средствах у больных сахарным диабетом. По сравнению с кортизоном или гидрокортизоном минералокортикоидные эффекты случаются реже при использовании таких синтетических производных, как метилпреднизолон. Может потребоваться ограничение в употреблении соли и дополнительный прием калия. Эпидуральное липоматоз, липоматоз (частота неизвестна).

*Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* лейкоцитоз (частота неизвестна).

*Психические расстройства:* психические расстройства от эйфорического настроения, бессонница, перепадов настроения, изменений личности и тяжелой

депрессии до откровенных психотических проявлений.

*Со стороны нервной системы:* повышенное внутричерепное давление с отеком диска зрительного нерва (доброкачественная внутричерепная гипертензия), судороги, головокружение.

*Со стороны органа зрения:* задняя субкапсулярная катаракта, экзофтальм. Хориоретинопатия, расплывчатое зрение - частота неизвестна (см. Раздел «Особенности применения»).

Длительное применение глюкокортикоидов может вызвать развитие глаукомы, в т.ч. с повреждением зрительных нервов, и способствовать развитию вторичных глазных инфекций, вызванных грибами или вирусами.

Глюкокортикоиды следует применять с осторожностью пациентам с очной формой простого герпеса из-за возможности развития перфорации роговицы.

*Со стороны сердца:* застойная сердечная недостаточность у предрасположенных пациентов, разрыв миокарда после инфаркта миокарда, аритмии.

Имеются сообщения о сердечной аритмии и/или сосудистый коллапс и/или остановку сердца после быстрого ввода больших внутривенных доз метилпреднизолона натрия сукцината (более 0,5 г в течение менее 10 минут). Сообщалось о брадикардии во время или после введения больших доз метилпреднизолона натрия сукцината, которая может не зависеть от скорости или продолжительности инфузии. После введения высоких доз глюкокортикоидов также сообщалось о тахикардию.

*Сосудистые расстройства:* артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, петехии. Тромботические явления (частота неизвестна).

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* постоянная икота при применении высоких доз кортикостероидов.

*Желудочно-кишечные расстройства:* язва с возможностью дальнейшей перфорации и кровотечения, желудочное кровотечение, панкреатит, эзофагит, перфорация кишечника, рвота.

*Со стороны пищеварительной системы:* гепатит (сообщалось при внутривенном применении), повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови (например АЛТ, АСТ. Частота этих явлений неизвестна).

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* экхимозы, истончение кожи. Повторные локальные подкожные инъекции могут привести к локальной атрофии кожи.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* стероидная миопатия, мышечная слабость, остеопороз, асептический некроз.

*Расстройства репродуктивной системы и молочных желез:* нарушение менструального цикла.

*Общие нарушения и изменения в месте введения:* периферические отеки, нарушения заживления ран, задержка роста у детей.

*Исследование:* потеря калия, возможно кратковременное и умеренное повышение уровня щелочной фосфатазы, но не связано с каким-либо клиническим синдромом. Повышение внутриглазного давления, снижение толерантности к углеводам, повышение уровня кальция в моче, повышение уровня мочевины крови, угнетение реакций на кожные тесты.

Травмы, отравления и осложнения после процедур: патологические переломы, компрессионный перелом позвоночника, разрыв сухожилий (преимущественно ахиллова сухожилия).

*Сообщение о подозреваемых побочных реакции.*

Сообщение о подозреваемых побочных реакции в послерегистрационный период является важным мероприятием. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск при применении препарата. Врачам предлагается сообщать о любых подозреваемых побочных реакции согласно локальной системой отчетности.

## **Термін придатності**

5 років.

## **Умови зберігання**

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Приготований розчин можна зберігати при кімнатній температурі не більше 12 годин.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

## *Несумісність*

Сумісність та стабільність розчинів метилпреднізолону натрію сукцинату для внутрішньовенного введення та їхніх сумішей з іншими внутрішньовенними лікарськими засобами залежить від рН суміші, концентрації, часу, температури

та власне здатності метилпреднізолону розчинятися. Тому для уникнення проблем із сумісністю та стабільністю рекомендується, якщо це можливо, вводити розчини метилпреднізолону натрію сукцинату окремо від інших лікарських засобів як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію або через систему для внутрішньовенного введення, або за допомогою системи «piggy-back».

### **Упаковка**

По 1000 мг порошку у флаконі та 15,6 мл розчинника у флаконі. Порошок та розчинник у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Рейксвег 12, Пуурс, 2870, Бельгія.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).