

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТИПРЕД

(METHYPRED)

Склад:

діюча речовина: метилпреднізолон;

1 флакон містить метилпреднізолону натрію сукцинату 331,5 мг або 1326 мг, що еквівалентно 250 мг або 1000 мг метилпреднізолону;

допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат дигідрат, натрію гідрофосфат безводний, натрію гідроксид (для корекції рН).

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: аморфна тверда маса білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування.

Код АТХ Н02А В04.

Фармакологічні властивості.

Цей лікарський засіб є ін'єкційною формою метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить, зокрема, для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію.

Фармакодинаміка.

Глюкокортикоїди проникають через клітинну мембрану за допомогою дифузії та утворюють комплекси зі специфічними рецепторами у цитоплазмі. Далі ці комплекси надходять до клітинного ядра, зв'язуються з ДНК (хроматином) і стимулюють транскрипцію мРНК та подальший синтез різними ферментами білків, що, у свою чергу, відповідають за чисельні ефекти глюкокортикоїдів після системного застосування. Глюкокортикоїди не лише мають 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 (ЦНС).

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 проявляє 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 у 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 у 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 імовірніше, 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 у плазмі крові вже не визначається. Тривалість протизапальної активності глюкокортикоїдів приблизно дорівнює тривалості пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Застосування глюкокортикоїдів слід розглядати лише як винятково симптоматичне лікування, крім окремих ендокринних розладів, коли їх необхідно застосовувати у якості замісної терапії.

Протизапальне лікування

Ревматичні захворювання. Як допоміжна терапія для короткочасного застосування (у разі гострого епізоду 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; епіконділіт; гострий неспецифічний тендосиновіт; гострий подагричний артрит; псоріатичний артрит; анкілозуючий спонділіт.

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); вузликовий періартеріт; синдром Гудпасчера.

Дерматологічні захворювання: пухирчатка; тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона); ексfolіативний дерматит; бульозний герпетиформний дерматит; тяжкий

себореїчний 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; atopічний дерматит; сироваткова хвороба; сезонний або цілорічний алергічний риніт; реакції гіперчутливості на лікарські засоби; 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 сегменту 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, спричинена *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 покращення якості життя хворих із 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 розпочинати у перші 8 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 станів: 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, перевагу можна віддати 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.

Відносні протипоказання.

Особливі групи ризику - 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. За пацієнтами, які належать до вказаних особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду (див. також розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Бажані взаємодії.

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

Для посилення ефекту можна застосовувати хлорований фенотіазин з першою дозою

метилпреднізолону (за 1 годину до хіміотерапії).

- Високоеметогенна хіміотерапія.

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

- Метилпреднізолон застосовувати 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 слід застосовувати 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 тіазидними 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 високих доз аспірину. Це може призвести до зниження рівня саліцилату в сироватці крові або збільшення ризику токсичності саліцилату після відміни метилпреднізолону.

– Повідомляли про виникнення судом 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 CYP3A4 (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 CYP3A4, 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. Повідомляли 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 спричиняє легкий або помірний еметогенний ефект. Для посилення ефекту з першою дозою метилпреднізолону можна застосовувати хлорований фенотіазин (за 1 годину до хіміотерапії).
- Хіміотерапія, що спричиняє виражений еметогенний ефект. Для посилення ефекту з першою дозою метилпреднізолону можна застосовувати метоклопрамід або бутирофенон (за 1 годину до хіміотерапії).

Лікування метилпреднізолоном фульмінантного або дисемінованого туберкульозу легень та туберкульозного менінгіту з блокадою субарахноїдального простору або загрозою блокади необхідно проводити 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, які належать до нижченаведених груп ризику, повинні перебувати 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 відзначатися 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 загострюватися внаслідок прийому кортикостероїдів.
 - Оскільки ускладнення лікування глюкокортикоїдами залежать від дози та тривалості лікування, рішення про відношення користь/ризик слід приймати 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 інколи летальними. З підвищенням доз кортикостероїдів частота виникнення інфекцій збільшується.
 - Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Таким 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 летальності спостерігається у 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 із 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 нечіткість зору 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 повідомляли при системному або 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 або панкреатит.
- Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам: з неспецифічним виразковим колітом, якщо існує імовірність 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 метилпреднізолон, спостерігалось підвищення частоти випадків склеродермічного ниркового кризу, тому слід дотримуватись обережності при застосуванні пацієнтам із системним склерозом.
- Під час застосування кортикостероїдів спостерігалися 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 ≥ 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 імовірність судом та інших небажаних явищ, пов'язаних з окремим застосуванням цих препаратів.

- При застосуванні високих доз кортикостероїдів повідомляли 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 покращання 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.
- Повідомляли 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.
- 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 летальності 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»).

Для дозування 250 мг: цей лікарський засіб містить 1,15 ммоль (26,58 мг)/дозу натрію. Для дозування 1000 мг: цей лікарський засіб містить 7,29 ммоль (167,59 мг)/дозу натрію. Слід бути обережним при призначенні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Деякі дослідження на тваринах показали, що кортикостероїди при введенні у період вагітності у великих дозах можуть спричиняти вади розвитку плода. Однак кортикостероїди не спричиняють розвитку вроджених аномалій при застосуванні вагітним жінкам. Незважаючи на результати досліджень на тваринах, ризик ураження плода є низьким у разі застосування препарату у період вагітності. У разі відсутності адекватних досліджень ефекту препарату на репродуктивну систему людини та внутрішньоутробний розвиток плода метилпреднізолону натрію сукцинат слід застосовувати у період вагітності тільки після ретельного оцінювання співвідношення користь/ризик для матері та плода. Якщо тривале лікування кортикостероїдами слід припинити у період вагітності (як і інші тривалі методи лікування), це повинно відбуватися поступово (див. також «Спосіб застосування та дози»). Однак у деяких випадках (наприклад, замісна терапія недостатності надниркових залоз) може бути необхідним продовження лікування або навіть збільшення дози.

Кортикостероїди легко перетинають плацентарний бар'єр. У деяких ретроспективних дослідженнях спостерігали підвищення частоти народження дітей з низькою масою тіла у матерів, які отримували кортикостероїди. У людей ризик низької маси тіла новонароджених залежить від дози препарату. Цей ризик можна мінімізувати шляхом застосування нижчих доз кортикостероїдів. Незважаючи на те, що недостатність надниркових залоз виникає рідко у новонароджених, які піддавалися внутрішньоутробному впливу кортикостероїдів, слід проводити ретельне спостереження та оцінку стану немовлят, які піддавалися впливу суттєвих доз кортикостероїдів, щодо виявлення ознак недостатності надниркових залоз. Вплив кортикостероїдів на переходи та пологи невідомий.

Годування груддю.

Кортикостероїди, включаючи преднізолон, проникають у грудне молоко. Цей лікарський засіб слід застосовувати у період годування груддю тільки після ретельного оцінювання співвідношення користь/ризик для матері та немовляти.

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.

Спосіб застосування та дози.

Розчин метилпреднізолону натрію сукцинату можна вводити за допомогою внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції або 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 слід застосовувати лише внутрішньовенно (внутрішньом'язове застосування протипоказане).

Рекомендовані дози метилпреднізолону натрію сукцинату

Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю	Рекомендована доза становить 30 мг/кг маси тіла при введенні в/в протягом щонайменше 30 хвилин. Цю дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності (див. розділ «Особливості застосування»).
ПУЛЬС-ТЕРАПІЯ у разі дуже серйозного загострення і/або неефективності стандартної терапії, зокрема, нестероїдними протизапальними засобами, солями золота та пеніциламіном	Ревматоїдний артрит: - 1 г/добу внутрішньовенно протягом 1, 2, 3 чи 4 днів або - 1 г/місяць внутрішньовенно протягом 6 місяців. Оскільки застосування високих доз кортикостероїдів може спричинити аритмогенну дію, ця терапія повинна обмежуватися умовами стаціонару, де наявні електрокардіограф та дефібрилятор. 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.
Профілактика нудоти та блювання, що пов'язані з хіміотерапією з приводу злоякісного новоутворення	- Хіміотерапія, що спричиняє легкий або помірний еметогенний ефект: введення препарату Метипред дозі 250 мг внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин за 1 годину до проведення хіміотерапії, на початку хіміотерапії та після закінчення хіміотерапії. Для посилення ефекту з першою дозою препарату Метипред можна також застосовувати хлорований фенотіазин. - Хіміотерапія, що спричиняє виражений еметогенний ефект: введення препарату Метипред у дозі 250 мг внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин з відповідними дозами метоклопраміду або бутирофенону за 1 годину до проведення хіміотерапії, а потім – препарат Метипред у дозі 250 мг внутрішньовенно на початку терапії та після закінчення хіміотерапії.

Гостра травма спинного мозку	Лікування необхідно розпочинати у перші 8 годин після травми. <u>Якщо лікування почали проводити протягом 3 годин після травми:</u> вводити метилпреднізолон у дозі 30 мг/кг маси тіла внутрішньовенно болюсно протягом 15 хвилин під постійним медичним спостереженням. Після болюсної ін'єкції робити перерву 45 хвилин, після чого проводити безперервну інфузію препарату у дозі 5,4 мг/кг маси тіла на годину протягом 23 годин. <u>Якщо лікування почали проводити протягом 3-8 годин після травми:</u> вводити метилпреднізолон у дозі 30 мг/кг маси тіла внутрішньовенно болюсно протягом 15 хвилин під постійним медичним спостереженням. Після болюсної ін'єкції робити перерву 45 хвилин, після чого проводити безперервну інфузію препарату у дозі 5,4 мг/кг маси тіла на годину протягом 47 годин. Для інфузійної помпи бажано вибирати інше місце для внутрішньовенного ведення, ніж для болюсної ін'єкції. <u>Така швидкість введення для болюсної ін'єкції можлива лише для цього показання</u> під контролем ЕКГ та із забезпеченням можливості використання дефібрилятора. Болюсне внутрішньовенне введення високих доз метилпреднізолону (دوزи понад 500 мг протягом менше 10 хвилин) може призвести до виникнення аритмій, судинного колапсу та зупинки серця.
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 вводили 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 2 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.

Приготування розчину

Для введення у вигляді внутрішньовенної (або внутрішньом'язової) ін'єкції спочатку слід приготувати відновлений розчин шляхом додавання води для ін'єкцій шприцом у флакон з порошком. Одержаний розчин перевіряти візуально на наявність зважених часток і зміни кольору.

Терапію можна починати, ввівши розчин метилпреднізолону натрію сукцинату

внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин (دوزи до 250 мг включно) та протягом принаймні 30 хвилин (دوزи, що перевищують 250 мг).

Приготування розчину для ін'єкцій (відновлення)

Таблиця 1

Розчинники та концентрації	Дози	
	250 мг	1000 мг
Вода для ін'єкцій	4 мл	16 мл
Концентрація розчину	62,5 мг/мл	62,5 мг/мл

Для внутрішньовенної інфузії спочатку приготований розчин можна розвести за допомогою

5 % розчину глюкози, ізотонічного фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози в ізотонічному фізіологічному розчині.

Приготування розчину для інфузії (розведення)

Таблиця 2

Декстроза 5 %	Розвести 2 мл (62,5 мг/мл) відновленого розчину до 100 мл розчином для інфузій
Концентрація розчину	1,25 мг/мл
0,9 % розчин хлориду натрію	Розвести 2 мл (62,5 мг/мл) відновленого розчину до 100 мл розчином для інфузій
Концентрація розчину	1,25 мг/мл
Декстроза 5 % в 0,9 % розчині хлориду натрію	Розвести 2 мл (62,5 мг/мл) відновленого розчину до 100 мл розчином для інфузій
Концентрація розчину	1,25 мг/мл

Отримані розчини слід використовувати одразу ж після приготування.

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

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

Передозування.

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

Побічні реакції.

Можливі системні побічні реакції. Незважаючи на те, що вони рідко виникають під час дуже короткотривалої терапії, за ними слід завжди ретельно спостерігати. Це є частиною нагляду під час будь-якої кортикостероїдної терапії та стосується не лише конкретного препарату. Можливі побічні реакції на глюкокортикоїди, зокрема метилпреднізолон, включають:

Інфекції та інвазії: маскування інфекцій, активація латентних інфекцій, опортуністичні інфекції, перитоніт. Перитоніт може бути основною ознакою або симптомом розладів з боку шлунково-кишкового тракту, таких як перфорація, обструкція чи панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи): саркома Капоші.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію, з порушенням кровообігу або без нього, зупинкою серця, бронхоспазмом).

Ендокринні розлади: розвиток кушингоїдного стану, супресія гіпофізарно-адренокортикальної осі, гіпопітуїтаризм, синдром відміни кортикостероїдів, що може проявлятися такими симптомами як: підвищення температури тіла, біль у суглобах, міалгія, зменшення маси тіла.

Порушення обміну речовин, метаболізму: метаболічний ацидоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, прояви латентного цукрового діабету, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет. Порівняно з кортизоном або гідрокортизоном мінералокортикоїдні ефекти трапляються рідше при використанні таких синтетичних похідних як метилпреднізолон. Може бути необхідним обмеження у вживанні солі та додатковий прийом калію. Епідуральний ліпоматоз, ліпоматоз (частота невідома). Порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія, підвищення апетиту (що може призвести до збільшення маси тіла).

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: лейкоцитоз (частота невідома).

Психічні розлади: психічні розлади від ейфоричного настрою, безсоння, перепадів настрою, змін особистості та тяжкої депресії до відвертих психотичних проявів.

Відхилення у поведінці, дратівливість, тривожність, суїцидальні думки, психотичні розлади (включаючи манії, марення, галюцинації і шизофренію). Ці побічні реакції можуть виникати у дорослих і дітей.

З боку нервової системи: підвищений внутрішньочерепний тиск з набряком диска зорового нерва (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія), судоми, запаморочення, амнезія, когнітивна дисфункція, головний біль.

З боку органів зору: задня субкапсулярна катаракта, екзофтальм. Хоріоретинопатія, нечіткість зору – частота невідома (див. розділ «Особливості застосування»). Тривале застосування глюкокортикоїдів може спричинити розвиток глаукоми, у т.ч. з пошкодженням зорових нервів, і сприяти розвитку вторинних очних інфекцій, спричинених грибами або вірусами. Глюкокортикоїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з очною формою простого герпесу через можливість розвитку перфорації рогівки.

Потоншення склери та рогівки, папілоєдема з можливим пошкодженням зорового нерва, загострення вірусної або грибкової хвороби.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

З боку серця: застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), розрив міокарда

після інфаркту міокарда, аритмії.

Існують повідомлення про серцеву аритмію та/або судинний колапс, та/або зупинку серця після швидкого введення великих внутрішньовенних доз метилпреднізолону натрію сукцинату (понад 0,5 г протягом менш ніж 10 хвилин). Повідомляли про брадикардію під час або після введення великих доз метилпреднізолону натрію сукцинату, яка може не залежати від швидкості або тривалості інфузії. Після введення високих доз глюкокортикоїдів також повідомляли про тахікардію.

Судинні розлади: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, петехії. Тромботичні явища (частота невідома).

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: постійна гикавка під час застосування високих доз кортикостероїдів, легенева емболія.

Шлунково-кишкові розлади: пептична виразка з можливістю подальшої перфорації та кровотечі, шлункова кровотеча, панкреатит, езофагіт, перфорація кишечника, блювання. Виразковий езофагіт, біль у животі, здуття живота, діарея, диспепсія, нудота, кандидозний езофагіт, поганий присмак у роті.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит (повідомляли при внутрішньовенному застосуванні), підвищення рівня ферментів печінки у сироватці крові (наприклад: АЛТ, АСТ. Частота цих явищ невідома).

З боку шкіри та підшкірної тканини: екхімоз, потоншення шкіри. Повторні локальні підшкірні ін'єкції можуть призвести до локальної атрофії шкіри.

Акне, ангіоневротичний набряк, петехії, телеангієктазія, стрії, гіпо- та гіперпигментація шкіри, гірсутизм, шкірний висип, еритема, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: стероїдна міопатія, м'язова слабкість, остеопороз, асептичний некроз.

Остеонекроз, патологічні переломи, м'язова атрофія, нейропатична артропатія, артралгія, міалгія.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: порушення менструального циклу, аменорея.

Загальні розлади і зміни у місці введення: периферичні набряки, порушення загоєння ран, затримка росту в дітей. Шкірні реакції у місці введення, підвищена втомлюваність, нездужання, симптоми відміни.

Дослідження: втрата калію, можливе короточасне та помірне підвищення рівня лужної фосфатази, але не пов'язане з будь-яким клінічним синдромом. Підвищення внутрішньочного тиску, зниження толерантності до вуглеводів, підвищення рівня кальцію в сечі, підвищення рівня сечовини крові, пригнічення реакцій на шкірні тести.

Травми, отруєння та ускладнення після процедур: патологічні переломи, компресійний перелом хребта, розрив сухожилля (переважно ахіллового сухожилля).

Термін придатності. 2 роки.

Хімічна і фізична стабільність після розкриття флакона показує, що препарат слід використовувати негайно або в найкоротший термін після відновлення/розведення.

Відновлені і розведені розчини не слід зберігати в холодильнику.

З мікробіологічної точки зору, якщо спосіб відкриття/відновлення/розведення не виключає ризик мікробного забруднення, препарат слід використовувати негайно. Якщо препарат не використаний негайно, відповідальність за час і умови зберігання після розкриття флакона покладається на користувача.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

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.

Для того щоб уникнути проблем із сумісністю і стабільністю, метилпреднізолону натрію сукцинат рекомендується вводити окремо від інших сполук, які вводяться 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.

Упаковка.

По 250 або 1000 мг у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Оріонінтіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.