

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ДЕПО-МЕДРОЛ

### (DEPO-MEDROL)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* methylprednisolone;

1 мл суспензії містить 40 мг метилпреднізолону ацетату;

*допоміжні речовини:* поліетиленгліколь 3350, натрію хлорид, міристил-гамма-піколінію хлорид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* суспензія білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування. Кортикостероїди для системного застосування. Глюкокортикоїди. Код АТХ N02A B04.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Депо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Окрім цього, Депо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Депо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також *in situ* (в уражену ділянку) для місцевого лікування. Тривала активність препарату Депо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини.

Загальні властивості метилпреднізолону ацетату відповідають глюкокортикоїду метилпреднізолону, проте він слабше розчиняється та не так швидко метаболізується, що пояснює його тривалу дію.

Глюкокортикоїди шляхом дифузії проходять через клітинні мембрани та утворюють комплекс зі специфічними цитоплазматичними рецепторами. Потім ці комплекси

проникають у ядро клітини, зв'язуються з ДНК (хроматином) та стимулюють транскрипцію мРНК і подальший синтез білків різних ферментів, що, як вважається, зрештою відповідають за численні ефекти після системного застосування глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки суттєво впливають на запалення та імунні процеси, але й діють на обмін вуглеводів, білків та жирів. Вони також впливають на серцево-судинну систему, скелетні м'язи та центральну нервову систему.

#### Вплив на запалення та імунні процеси.

Завдяки протизапальним, імуносупресивним та антиалергічним властивостям глюкокортикоїди мають широке застосування у терапевтичній практиці. Основними проявами цих властивостей є:

- зменшення кількості активних імунокомпетентних клітин на рівні осередку запалення;
- зменшення вазодилатації;
- стабілізація лізосомальних мембран;
- пригнічення фагоцитозу;
- зменшення утворення простагландинів та споріднених речовин.

Метилпреднізолону ацетат у дозі 4,4 мг (4 мг метилпреднізолону) спричиняє такий самий глюкокортикоїдний (протизапальний) ефект, як гідрокортизон у дозі 20 мг. У метилпреднізолону спостерігається лише мінімальний мінералокортикоїдний ефект (200 мг метилпреднізолону відповідає 1 мг дезоксикортикостерону).

#### Вплив на метаболізм вуглеводів та білків.

Глюкокортикоїди чинять катаболічну дію на метаболізм білків. Вивільнені амінокислоти перетворюються на глюкозу та глікоген у печінці завдяки глюконеогенезу. Знижується абсорбція глюкози у периферичних тканинах, що призводить до гіперглікемії та глюкозурії, особливо у пацієнтів, схильних до цукрового діабету.

#### Вплив на метаболізм жирів.

Глюкокортикоїди чинять ліполітичну дію, яка особливо виражена у кінцівках. Вони також чинять ліпогенетичну дію, найбільш виражену у ділянці грудної клітки, шиї та голови. Все це призводить до перерозподілу жирових відкладень.

Максимальна фармакологічна активність глюкокортикоїдів досягається пізніше, ніж відмічаються пікові концентрації їх в крові, що свідчить про те, що найбільші ефекти препаратів, ймовірно, спричинені зміною активності ферментів, ніж прямою дією цих засобів.

#### Фармакокінетика.

Метилпреднізолону ацетат гідролізується до своєї активної форми сироватковими холінестеразами. У людей метилпреднізолон слабо зв'язується з альбуміном і

глобуліном. Зв'язується близько 40–90 % препарату. Внутрішньоклітинна активність глюкокортикоїдів викликана очевидною різницею між періодом напіввиведення з плазми крові та фармакологічним періодом напіввиведення. Фармакологічна активність зберігається після зниження концентрацій у плазмі крові нижче рівнів, що піддаються визначенню.

Тривалість протизапальної дії глюкокортикоїдів приблизно дорівнює тривалості пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (ГГА) системи.

Після проведення внутрішньом'язових ін'єкцій препарату у дозі 40 мг/мл приблизно через  $7,3 \pm 1$  година ( $T_{\max}$ ) досягається пікова концентрація метилпреднізолону у сироватці крові, що становить  $1,48 \pm 0,86$  мкг/100 мл ( $C_{\max}$ ). У цьому випадку період напіввиведення дорівнює 69,3 години. Після одноразової внутрішньом'язової ін'єкції метилпреднізолону ацетату у дозі 40–80 мг тривалість пригнічення ГГА системи знаходиться у діапазоні 4–8 днів.

Після внутрішньосуглобової ін'єкції препарату у дозі 40 мг в обидва колінні суглоби (сумарна доза - 80 мг) пікова концентрація метилпреднізолону у сироватці крові досягається через 4–8 годин та становить приблизно 21,5 мкг/100 мл. Після внутрішньосуглобового введення метилпреднізолону ацетат шляхом дифузії надходить із суглоба в системний кровотік протягом приблизно 7 днів, що підтверджено тривалістю пригнічення ГГА системи та рівнем метилпреднізолону у сироватці крові.

Метилпреднізолон метаболізується на рівні печінки у такій самій кількості, як і кортизол. Основними метаболітами є 20-бета-гідроксиметилпреднізолон та 20-бета-гідрокси-6-альфа-метилпреднізон. Метаболіти переважно виділяються із сечею у вигляді глюкуронідів, сульфатів та некон'югованих сполук. Ці реакції кон'югації відбуваються в основному в печінці та деякою мірою у нирках.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Застосування глюкокортикоїдів потрібно розглядати лише як симптоматичне лікування, окрім наявності певних ендокринних розладів, коли глюкокортикоїди застосовуються як замісна терапія.

### ***Для внутрішньом'язового введення***

Депо-Медрол не показаний для лікування гострих станів, що загрожують життю. Якщо потрібно отримати швидкий гормональний ефект максимальної інтенсивності, показане внутрішньовенне введення високорозчинного глюкокортикоїду, наприклад метилпреднізолону натрію сукцинату (Солу-Медрол). Якщо пероральна терапія неможлива і цей препарат показаний для лікування захворювання, препарат Депо-Медрол застосовують внутрішньом'язово, як зазначено нижче.

## Протизапальне лікування

### *Ревматичні захворювання.*

Як допоміжний засіб до підтримуючої терапії (аналгетики, кінезотерапія, фізіотерапія та ін.) і для короточасного застосування (для виведення пацієнта із гострого стану або у разі загострення процесу) при псоріатичному артриті, анкілозуючому спондиліті.

При зазначених нижче показаннях перевагу потрібно надавати (якщо це можливо) введенню *in situ*: післятравматичний остеоартрит, синовіт при остеоартриті, ревматоїдний артрит, зокрема ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може бути потрібна підтримуюча терапія із застосуванням низьких доз), гострий і підгострий бурсит, епикондиліт, гострий неспецифічний тендосиновіт, гострий подагричний артрит.

### *Колагенози.*

Під час загострення або як підтримуюча терапія в окремих випадках при системному червоному вовчаку, системному дерматоміозиті (поліміозит), гострому ревматичному кардиті.

### *Дерматологічні захворювання.*

Пухирчатка, тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса – Джонсона), ексфолюативний дерматит, грибоподібний мікоз, бульозний герпетичний дерматит (сульфони – препарати першого вибору, а системне застосування глюкокортикоїдів є допоміжним лікуванням).

### *Алергічні стани.*

Для контролю тяжких або інвалідизуючих алергічних захворювань, що не піддаються лікуванню відповідними методами стандартної терапії: хронічні астматичні респіраторні захворювання, контактний дерматит, атопічний дерматит, сироваткова хвороба, медикаментозна алергія, трансфузійні реакції за типом кропив'янки, гострий неінфекційний набряк гортані (епінефрин – препарат першого вибору).

### *Офтальмологічні захворювання.*

Тяжкі гострі та хронічні алергічні й запальні процеси, що вражають очі та прилеглі органи, такі як ураження очей, спричинене *Herpes zoster*, ірит, іридоцикліт, хоріоретиніт, дифузний задній увеїт, неврит зорового нерва.

### *Шлунково-кишкові захворювання.*

Для виведення пацієнта із критичного стану у разі виразкового коліту, хвороби Крона (системна терапія).

### *Набрякові стани.*

Для стимуляції діурезу або індукції ремісії у разі протеїнурії при нефротичному синдромі без уремії – ідіопатичного типу або зумовленого системним червоним вовчаком.

### *Захворювання органів дихання.*

Симптоматичний саркоїдоз органів дихання, бериліоз, фульмінантний або дисемінований

туберкульоз легень (при застосуванні одночасно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією), синдром Лефлера, що не піддається лікуванню іншими методами, аспіраційний пневмоніт.

### Лікування гематологічних та онкологічних захворювань

*Гематологічні захворювання.*

Набута (аутоімунна) гемолітична анемія, вторинна тромбоцитопенія у дорослих, еритробластопенія (еритроцитарна анемія), вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія.

*Онкологічні захворювання.*

Для паліативного лікування лейкемії або лімфоми у дорослих, гострої лейкемії у дітей.

### Ендокринні захворювання

Первинна або вторинна недостатність кори надниркових залоз, гостра недостатність кори надниркових залоз (гідрокортизон або кортизон – препарати вибору; за необхідності їх синтетичні аналоги можна застосовувати у комбінації з мінералокортикоїдами; у ранньому дитячому віці отримання мінералокортикоїдів є особливо важливим), вроджена гіперплазія надниркових залоз, гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісною пухлиною, негнійний тиреоїдит.

### Захворювання інших органів і систем.

Туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним або загрозливим блоком (застосування одночасно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією), трихінельоз із залученням нервової системи або міокарда.

Для внутрішньосиновіального, періартикулярного, інтрабурсального введення або введення в м'які тканини (див. також розділ «Особливості застосування»)

Депо-Медрол показаний як допоміжна терапія для короточасного застосування (для виведення пацієнта із гострого стану або при загостренні процесу) при таких захворюваннях: синовіт при остеоартриті, ревматоїдний артрит, гострий і підгострий бурсит, гострий подагричний артрит, епікондиліт, гострий неспецифічний теносиновіт, посттравматичний остеоартрит.

Для введення в патологічний осередок

Депо-Медрол показаний для введення в патологічний осередок при таких захворюваннях: келоїди, локалізовані гіпертрофічні, інфільтровані осередки запалення (плескатий лишай, псоріатичні бляшки, кільцеподібна гранульома, простий хронічний лишай (обмежений нейродерматит), дискоїдний червоний вовчак, гніздова алопеція.

Депо-Медрол може бути також ефективний при лікуванні кістозних утворень, апоневрозу або тендиніту (ганглії).

Для інсталяції в пряму кишку.

Виразковий коліт.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інtrateкальне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції.

### **Особливі заходи безпеки.**

Перед застосуванням препарату потрібно проводити його візуальний огляд щодо виявлення механічних часток або зміни кольору. Для запобігання ятрогенним інфекціям потрібно суворо дотримуватися методики введення стерильних препаратів. Даний лікарський засіб не показаний для внутрішньовенного, інtrateкального, епідурального, інтраназального введення та офтальмологічного застосування, а також для ін'єкцій у деякі інші місця (шкіра волосистої частини голови, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Флакон із препаратом призначений для одноразового використання. Після введення потрібної дози всю суспензію, яка залишилася, слід утилізувати.

Для зменшення частоти розвитку атрофії шкіри та підшкірної клітковини слід дотримуватися обережності, щоб не перевищити рекомендовані дози. Якщо можливо, слід проводити багаторазові невеликі ін'єкції в уражену ділянку. Методика проведення внутрішньосуглобової та внутрішньом'язової ін'єкцій повинна включати застережні заходи, спрямовані проти введення або просочування препарату в шкіру. Потрібно уникати проведення ін'єкції у дельтоподібний м'яз через високу частоту виникнення атрофії підшкірної клітковини.

Повідомлялося про виникнення побічних реакцій тяжкого ступеня, що були асоційовані із введенням препарату такими протипоказаними способами: інtrateкальне/епідуральне введення, інтраназальне введення, введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (див. розділ «Побічні реакції»). Слід вжити відповідних запобіжних заходів для уникнення внутрішньовенного введення.

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

Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A. CYP3A4 є домінуючим ферментом найбільш поширеного підвиду CYP у печінці дорослих людей. Він каталізує 6- $\beta$ -гідроксилування стероїдів, що є ключовим етапом I фази метаболізму як для ендогенних, так і для синтетичних кортикостероїдів. Багато інших сполук також є субстратами CYP3A4, деякі з них (як і інші лікарські засоби) змінюють метаболізм глюкокортикоїдів, індукуючи (підсилюючи активність) чи інгібуючи ізофермент CYP3A4.

Інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, ітраконазол, кларитроміцин та грейпфрутовий сік, як правило, знижують печінковий кліренс та підвищують концентрацію метилпреднізолону в плазмі крові. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4,

можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності.

Індуктори CYP3A4, такі як рифампіцин, карбомазепін, фенobarбітал та фентоїн, як правило, підвищують печінковий кліренс та знижують концентрацію метилпреднізолону в плазмі крові. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту.

Присутність іншого субстрату CYP3A4 може призводити до змін печінкового кліренсу метилпреднізолону, при цьому необхідне відповідне коригування дози. Можливо, побічні реакції, пов'язані із застосуванням одного з цих лікарських препаратів у режимі монотерапії, будуть більш імовірними при їх одночасному застосуванні.

Метилпреднізолон також взаємодіє з іншими лікарськими засобами без залучення CYP3A4.

Антибактеріальні препарати: ізоніазид – ІНГІБІТОР CYP3A4. Окрім того, метилпреднізолон потенціє підвищення швидкості ацетилювання та кліренсу ізоніазиду.

Антибіотики, протитуберкульозні препарати: рифампіцин – ІНДУКТОР CYP3A4.

Пероральні антикоагулянти: вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти може варіювати. Існують повідомлення про посилення та послаблення дії антикоагулянтів при їх сумісному застосуванні з кортикостероїдами. Тому для підтримання бажаного ефекту антикоагулянтів необхідно контролювати показники згортання крові.

Протисудомні препарати: карбомазепін – ІНДУКТОР CYP3A4 (і СУБСТРАТ); фенobarбітал, фентоїн – ІНДУКТОРИ CYP3A4.

Антихолінергічні препарати: блокатори нервово-м'язової передачі – кортикостероїди можуть впливати на дію антихолінергічних препаратів.

Під час сумісного застосування високих доз кортикостероїдів і антихолінергічних препаратів, наприклад блокаторів нервово-м'язової передачі, спостерігалися випадки гострої міопатії (див. розділ «Особливості застосування»). Вплив на опорно-руховий апарат).

У пацієнтів, які отримували кортикостероїди, зафіксований антагонізм ефектів блокування нервово-м'язової передачі панкуронію і векуронію. Ця взаємодія можлива при застосуванні всіх конкурентних блокаторів нервово-м'язової передачі.

Антихолінестеразні препарати: стероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних препаратів (таких як неостигмін, піридостигмін) при міастенії гравіс та можуть спровокувати напад міастенії.

Протидіабетичні препарати: кортикостероїди можуть підвищувати концентрацію глюкози в крові, тому пацієнтам може бути потрібна корекція дози протидіабетичних препаратів.

Протиблювотні препарати: апрепітант, фозапрепітант – ІНГІБІТОРИ CYP3A4 (і СУБСТРАТИ).

Протигрибкові препарати: ітраконазол, кетоконазол – ІНГІБІТОРИ CYP3A4 (і СУБСТРАТИ).

Противірусні препарати: інгібітори ВІЛ-протеази – ІНГІБІТОРИ CYP3A4 (і СУБСТРАТИ).

Інгібітори ВІЛ-протеази, такі як індинавір та ритонавір, можуть підвищувати концентрації кортикостероїдів у плазмі крові.

Кортикостероїди можуть індукувати метаболізм інгібіторів ВІЛ-протеази, що призводить до зниження концентрацій інгібіторів у плазмі крові.

Активатори фармакокінетики: кобіцистат – ІНГІБІТОР СУР3А4. Активатори фармакокінетики інгібують активність СУР3А4, що призводить до зниження печінкового кліренсу та підвищення концентрації кортикостероїдів у плазмі крові. Може бути потрібна корекція дози кортикостероїдів (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори ароматази: аміноглютетимід – пригнічення надниркових залоз, спричинене аміноглютетимідом, може призводити до загострення ендокринних порушень, що виникли на фоні тривалої терапії глюкокортикоїдами.

Блокатори кальцієвих каналів: дилтіазем – ІНГІБІТОР СУР3А4 (і СУБСТРАТ).

Пероральні контрацептиви: етинілестрадіол/норетиндрон – ІНГІБІТОР СУР3А4 (і СУБСТРАТ).

Грейпфрутовий сік – ІНГІБІТОР СУР3А4.

Імуносупресанти: циклоспорин – ІНГІБІТОР СУР3А4 (і СУБСТРАТ).

Одночасне застосування циклоспорину та метилпреднізолону призводить до взаємного пригнічення їх метаболізму, що може підвищити концентрації одного або обох з цих препаратів в плазмі крові. Можливо, побічні реакції, пов'язані із застосуванням одного з цих лікарських препаратів у режимі монотерапії, будуть більш імовірними при їх одночасному застосуванні.

При одночасному застосуванні метилпреднізолону та циклоспорину спостерігалися судоми.

Імуносупресанти: циклофосфамід, такролімус – СУБСТРАТИ СУР3А4.

Макролідні антибіотики: кларитроміцин, еритроміцин – ІНГІБІТОРИ СУР3А4 (і СУБСТРАТИ).

Макролідні антибіотики: тролеандоміцин – ІНГІБІТОР СУР3А4.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): ацетилсаліцилова кислота у високих дозах.

При сумісному застосуванні НПЗП та кортикостероїдів може підвищуватися частота кровотеч і виразок шлунково-кишкового тракту.

Метилпреднізолон здатний підвищувати кліренс високих доз аспірину, що може спричинити низькі рівні саліцилатів у сироватці крові. Припинення застосування кортикостероїдів може спричинити підвищення сироваткового рівня саліцилатів, що може призвести до зростання ризику інтоксикації саліцилатами.

При наявності гіпопротромбінемії слід з обережністю застосовувати ацетилсаліцилову кислоту протягом терапії кортикостероїдами.

Калійнезберігаючі діуретики: слід моніторити стан пацієнтів, які отримують кортикостероїди сумісно з калійнезберігаючими діуретиками (такими як тіазидні та тіазидоподібні діуретики, петльові діуретики), для уникнення гіпокаліємії. Комбінація глюкокортикоїдів з тіазидними діуретиками підвищує ризик зменшення толерантності до глюкози.



Також існує підвищений ризик гіпокаліємії при комбінованому застосуванні кортикостероїдів з амфотерицином В, ксантинами або  $\beta$ 2-міметиками.

Антибактеріальні препарати: хінолони. Одночасне застосування хінолонів підвищує ризик розвитку тендиніту.

Антигіпертензивні препарати. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може підвищити артеріальний тиск.

Серцеві глікозиди: дигоксин. При одночасному застосуванні з кортикостероїдами токсичність серцевих глікозидів, таких як дигоксин, та споріднених препаратів може посилюватися, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може спровокувати виведення калію.

Метотрексат. Метотрексат може впливати на дію метилпреднізолону, підсилюючи його вплив на патологічний стан. У таких випадках може бути розглянуте зниження дози кортикостероїду.

Симпатоміметики. Метилпреднізолон може посилювати відповідь на симпатоміметики, такі як сальбутамол. Це призводить до підвищення ефективності та може спричинити збільшення токсичності симпатоміметиків.

Фенілбутазон. Одночасне застосування фенілбутазону може індукувати метаболізм кортикостероїдів та через це послаблювати їхню дію.

Вакцини. Введення вакцин на основі живих атенуйованих вірусів пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів, не рекомендовано. Інактивовані або створені біогенетично вакцини можна вводити цим пацієнтам, проте терапевтична відповідь на такі вакцини може бути знижена або навіть зовсім відсутня. Вказані процедури імунізації можна проводити пацієнтам, що отримують неімуносупресивні дози кортикостероїдів (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час лікування онкологічних захворювань, таких як лейкемія та лімфоми, метилпреднізолон зазвичай застосовують у комбінації з алкілюючими засобами, антиметаболітами та алкалоїдами барвінку.

### **Особливості застосування.**

Внутрішньосуглобове введення. У разі внутрішньосуглобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання ятрогенним інфекціям. Після проведення терапії з внутрішньосуглобовим введенням кортикостероїдів слід дотримуватися обережності для уникнення перенавантаження суглобів, при лікуванні яких спостерігалось симптоматичне покращення. У цьому випадку недбалість може призвести до порушення функції суглоба, що може щонайменше нівелювати сприятливий вплив стероїду. Не слід проводити ін'єкції у нестабільні суглоби. Повторні внутрішньосуглобові ін'єкції можуть у деяких випадках призвести до нестабільності суглоба. Для визначення погіршення стану в окремих випадках рекомендується проведення подальшого спостереження з використанням рентгенографії. Якщо перед введенням препарату Депо-Медрол застосовують місцевий анестетик, потрібно уважно прочитати його інструкцію для медичного застосування та дотримуватися всіх застережень.

Додаткові застережні заходи при парентеральному введенні глюкокортикоїдів.

Внутрішньосиновіальна ін'єкція кортикостероїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів.

Відповідне дослідження наявної синовіальної рідини може бути потрібним для виключення будь-яких можливих інфекцій.

Помітне посилення болю, що супроводжується місцевим набряком, обмеження рухливості суглоба, підвищення температури тіла та погане самопочуття є потенційними симптомами гнійного гострого артрити. Якщо спостерігається це ускладнення та підтверджується діагноз сепсис, місцеві ін'єкції глюкокортикоїдів слід припинити та призначити відповідну протимікробну терапію.

Слід уникати місцевого введення стероїдів у суглоб, у якому раніше спостерігався інфекційний процес.

Не слід проводити ін'єкції глюкокортикоїдів у нестабільні суглоби. Для запобігання інфекціям та інфікуванню вкрай потрібно дотримуватися стерильної методики.

Імуносупресивні ефекти/Підвищення сприйнятливості до інфекцій.

Глюкокортикоїди можуть маскувати деякі симптоми інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування глюкокортикоїдів може знижуватися 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 бути середньої тяжкості, тяжкими, а інколи – летальними. З підвищенням доз кортикостероїдів частота виникнення інфекційних ускладнень збільшується. Не слід вводити препарат внутрішньосуглобово, інтрабурсально та в сухожилля при наявності гострої інфекції; внутрішньом'язове введення можна розглядати лише після призначення відповідного протимікробного лікування.

Пацієнти, які застосовують препарати, що пригнічують імунну систему, є більш сприйнятливими до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, наслідки вітряної віспи та кору можуть бути більш серйозними або навіть летальними у неімунізованих дітей або дорослих, які приймають кортикостероїди.

Введення живих вакцин або вакцин на основі живих атенуйованих вірусів пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів, не рекомендовано. Інактивовані або створені біогенетично вакцини можна вводити цим пацієнтам, проте відповідь на такі вакцини може бути знижена або навіть зовсім відсутня. Вказані процедури імунізації можна проводити пацієнтам, що отримують неімуносупресивні дози кортикостероїдів.

Застосування препарату Депо-Медрол при активному туберкульозі повинно обмежуватися випадками фульмінантного або дисемінованого туберкульозу, при якому кортикостероїди застосовуються для лікування захворювання у комбінації з відповідним режимом

протитуберкульозної терапії. Якщо глюкокортикоїди показані пацієнтам з латентним туберкульозом або реактивністю на туберкулін, слід проводити ретельне спостереження, оскільки можлива реактивація захворювання. Під час тривалої терапії кортикостероїдами ці пацієнти повинні отримувати хіміопротекцію.

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

Роль кортикостероїдів щодо септичного шоку суперечлива, що підтверджено дослідженнями на ранніх стадіях, які демонстрували і корисні, і шкідливі ефекти. Нещодавно було запропоновано застосування кортикостероїдів як допоміжної терапії, що мала корисний ефект у пацієнтів зі встановленим септичним шоком, у яких виявлено недостатність кори надниркових залоз. Проте їх постійне застосування для лікування септичного шоку не рекомендовано.

Систематичний огляд короткотривалого застосування кортикостероїдів у високих дозах не дав підтвердження їх використання. Однак метааналіз та огляд припускають, що довготривалі курси (5–11 днів) низьких доз кортикостероїдів можуть знижувати смертність, особливо у пацієнтів із септичним шоком, залежним від судинозвужувального фактора.

#### Вплив на імунну систему.

Можлива поява алергічних реакцій. Оскільки в рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували парентерально терапію кортикостероїдами, реєструвалися анафілактичні реакції, перед введенням лікарського засобу слід вжити відповідних застережних заходів, особливо якщо у пацієнта в анамнезі спостерігалася алергія на такі препарати.

#### Вплив на ендокринну систему.

Пацієнтам, які отримують кортикостероїдну терапію і переносять незвичний стрес, до, під час і після такої стресової ситуації показано застосування кортикостероїдів у підвищених дозах або кортикостероїдів швидкої дії.

Тривале застосування фармакологічних доз кортикостероїдів може призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (вторинна недостатність кори надниркових залоз). Тяжкість і тривалість спричиненої недостатності кори надниркових залоз у різних пацієнтів варіює та залежить від дози, частоти і часу введення, а також тривалості терапії кортикостероїдами. Цей ефект можна мінімізувати шляхом застосування лікарського засобу через день.

Крім того, раптове припинення застосування глюкокортикоїдів може спричинити гостру недостатність кори надниркових залоз із летальним наслідком.

Прояви вторинної медикаментозної недостатності кори надниркових залоз можна мінімізувати шляхом поступового зменшення дози. Такий тип відносної недостатності може зберігатися протягом місяців після завершення лікування. Якщо протягом цього періоду у пацієнта виникає будь-яка стресова ситуація, гормональну терапію слід відновити.

Після раптової відміни глюкокортикоїдів може розвиватися синдром відміни стероїдних препаратів, який, найімовірніше, не пов'язаний із недостатністю кори надниркових залоз. Синдром має такі симптоми: анорексія, нудота, блювання, млявість, головний біль, підвищення температури тіла, біль у суглобах, лущення шкіри, міалгія, втрата маси тіла та/або артеріальна гіпотензія. Вважається, що зазначені ефекти є наслідком раптової зміни концентрації глюкокортикоїдів та не пов'язані з низькими рівнями кортикостероїдів.

Глюкокортикоїди не слід застосовувати пацієнтам із хворобою Кушинга, оскільки ці препарати здатні спричиняти або загострювати синдром Кушинга.

У пацієнтів із гіпотиреозом спостерігається посилення дії кортикостероїдів.

#### Вплив на метаболізм та харчування.

Кортикостероїди, включаючи метилпреднізолон, можуть підвищувати рівень глюкози в крові, сприяти розвитку цукрового діабету або погіршувати перебіг вже існуючого цукрового діабету у пацієнтів, які отримують тривалу терапію кортикостероїдами.

#### Вплив на психіку.

Під час застосування кортикостероїдів можуть виникати психічні розлади від ейфорії, безсоння, перепадів настрою, змін особистості та тяжкої депресії до явних проявів психозу. Також на фоні терапії кортикостероїдами може загострюватись існуюча емоційна нестабільність або схильність до психозу.

При застосуванні системних стероїдів можуть розвиватися потенційно тяжкі побічні реакції з боку психіки. Зазвичай симптоми виникають впродовж декількох днів або тижнів після початку лікування. Більшість реакцій проходять після зменшення дози або відміни лікарського засобу, хоча може бути потрібна специфічна терапія. Після припинення застосування кортикостероїдів спостерігалися психічні розлади з невідомою частотою. Пацієнтам та особам, які піклуються про них, слід порадити звернутися за медичною допомогою, якщо вони спостерігають розвиток тривожних симптомів з боку психіки, особливо це стосується пригнічення настрою та суїцидальних думок. Пацієнтів та осіб, які піклуються про них, слід попередити про психічні порушення, які можуть виникати під час або відразу після поступового зниження/відміни дози системних стероїдів.

#### Вплив на нервову систему.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з міастенією гравіс (див. інформацію щодо міопатії в підрозділі «Вплив на опорно-руховий апарат»).

Повідомлялося про розвиток епідурального ліпоматозу у пацієнтів, які приймали кортикостероїди, зазвичай при тривалому їх застосуванні у високих дозах.

#### Вплив на органи зору.

Тривале застосування кортикостероїдів може спричиняти розвиток задньої субкапсулярної катаракти і ядерної катаракти (зокрема у дітей), екзофтальму або підвищення внутрішньоочного тиску, що може призводити до розвитку глаукоми з можливим пошкодженням зорових нервів. У пацієнтів, які отримують глюкокортикоїди, також може прискорюватися розвиток вторинних грибкових і вірусних інфекцій ока.

Через можливість розвитку перфорації рогівки глюкокортикоїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з очною формою простого герпесу або оперізуючим герпесом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока.

Можливі порушення зору при застосуванні системних та місцевих кортикостероїдів. Якщо спостерігаються такі симптоми, як нечіткість зору або будь-які інші розлади з боку зору,

пацієнта слід направити на консультацію до офтальмолога для оцінки можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому або рідкісні захворювання, такі як центральна серозна хоріоретинопатія, про виникнення якої повідомлялося після застосування системних та місцевих кортикостероїдів.

Застосування кортикостероїдів пов'язане з розвитком центральної серозної хоріоретинопатії, яка може призводити до відшарування сітківки.

#### Вплив на серце.

Небажаний вплив глюкокортикоїдів на серцево-судинну систему, такий як розвиток дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, у пацієнтів з уже існуючими факторами ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи може підвищувати ризик додаткових серцево-судинних ефектів, якщо застосовувати глюкокортикоїди у високих дозах і тривалими курсами. Відповідно, кортикостероїди слід розсудливо застосовувати таким пацієнтам, а також приділяти увагу модифікації ризиків і у разі необхідності проводити додатковий моніторинг серцевої діяльності.

Системні кортикостероїди слід з обережністю застосовувати при застійній серцевій недостатності і виключно за умови нагальної потреби.

#### Вплив на судини.

Під час терапії кортикостероїдами повідомлялося про випадки тромбозу, включаючи венозну тромбоемболію. Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявністю тромбоемболічних ускладнень або схильністю до них.

#### Вплив на шлунково-кишковий тракт.

Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти гострий панкреатит.

Відсутні докази прямого зв'язку між застосуванням кортикостероїдів та появою пептичних виразок під час лікування. Однак терапія глюкокортикоїдами може маскувати симптоми пептичних виразок, у результаті чого перфорації або кровотечі можуть виникати без суттєвого болю. Лікування глюкокортикоїдом може маскувати перитоніт або інші ознаки чи симптоми, пов'язані з порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту, такими як перфорація, непрохідність або панкреатит. При комбінованому застосуванні з НПЗП ризик появи виразок шлунково-кишкового тракту зростає.

Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з неспецифічним виразковим колітом, якщо існує ймовірність розвитку перфорації, абсцесу або іншої піогенної інфекції. Потрібно дотримуватись обережності при застосуванні стероїдів основної або ад'ювантної терапії при наявності дивертикуліту, нещодавніх кишкових анастомозів, активних або латентних пептичних виразок.

#### Вплив на гепатобіліарну систему.

Медикаментозне ураження печінки, в тому числі гострий гепатит або підвищення рівнів печінкових ферментів, може виникати внаслідок циклічного внутрішньовенного введення метилпреднізолону в переривчастому режимі (як правило, в початковій дозі  $\geq 1$  г/добу). Було зареєстровано поодинокі випадки гепатотоксичності. Час до їх розвитку може становити декілька тижнів і більше. У більшості випадків ці небажані явища минали після відміни препарату. Отже, належний моніторинг є необхідним.

### Вплив на опорно-руховий апарат.

Під час застосування високих доз кортикостероїдів зафіксовано випадки гострої міопатії, що найчастіше спостерігалися у пацієнтів із розладами нервово-м'язової передачі (наприклад міастенією гравіс) або у пацієнтів, які отримували супутню терапію антихолінергічними препаратами, наприклад блокаторами нервово-м'язової передачі (наприклад, панкуроній). Така гостра міопатія має генералізований характер, може вражати очні і дихальні м'язи та призводити до квадрипарезу. Можливе підвищення рівня креатинкінази. Після припинення терапії кортикостероїдами клінічне покращення або повне одужання може наставати у період від декількох тижнів до кількох років.

Остеопороз є частим, але рідкодіагностованим побічним ефектом, який зазвичай виникає на фоні тривалого застосування високих доз глюкокортикоїдів.

### Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів.

Слід з обережністю застосовувати пацієнтам із системною склеродермією, оскільки під час лікування кортикостероїдами, в т.ч. метилпреднізолоном, спостерігалось підвищення частоти виникнення склеродермічного ниркового кризу.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з нирковою недостатністю.

### Результати досліджень.

Гідрокортизон або кортизон у середніх та високих дозах може спричиняти підвищення артеріального тиску, затримку солі і води в організмі, а також збільшувати екскрецію калію. Ймовірність виникнення цих ефектів менша у разі застосування синтетичних похідних цих речовин, окрім випадків їх застосування у високих дозах. Може виникнути потреба в обмеженні солі у раціоні харчування та у застосуванні дієтичних добавок калію. Всі кортикостероїди підвищують екскрецію кальцію.

### Травми, отруєння та ускладнення після процедури.

Системні кортикостероїди не показані і тому не повинні застосовуватися для лікування при черепно-мозковій травмі. У багатоцентровому дослідженні виявлено підвищений рівень летальності через 2 тижні і через 6 місяців після травми у пацієнтів, які застосовували метилпреднізолону натрію сукцинат, порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо. Причинного зв'язку з лікуванням метилпреднізолону натрію сукцинатом не встановлено.

### Інше.

Слід дотримуватись обережності під час тривалої терапії кортикостероїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію.

Оскільки ускладнення терапії глюкокортикоїдами залежить від дози та тривалості лікування, у кожному окремому випадку слід оцінити співвідношення користі та ризиків, визначивши дозу препарату, тривалість лікування та режим прийому (щоденний чи переривчастий).

Очікується, що одночасне застосування інгібіторів цитохрому СYP3A, включаючи препарати, які містять кобіцистат, збільшуватиме ризик системних побічних ефектів. Слід уникати призначення такої комбінації, крім ситуацій, коли користь від застосування препарату переважає підвищений ризик розвитку системних побічних ефектів від застосування

кортикостероїду. У таких випадках необхідно контролювати стан пацієнтів щодо появи цих системних побічних ефектів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ацетилсаліцилова кислота та нестероїдні протизапальні препарати слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають кортикостероїди.

Для інтерпретації результатів ряду біологічних досліджень та показників (включаючи шкірні тести та тести на концентрацію тиреоїдного гормону) потрібно брати до уваги будь-яке застосування кортикостероїдів.

На фоні застосування системних кортикостероїдів повідомлялося про розвиток феохромоцитомного кризу, який може призводити до летального наслідку. Кортикостероїди слід призначати пацієнтам з діагностованою або підозрюваною феохромоцитомою тільки після ретельної оцінки переваг та ризиків лікування.

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про синдром лізису пухлини (СЛП) у пацієнтів з злоякісними новоутвореннями, включаючи гематологічні злоякісні новоутворення та тверді пухлини, після застосування системних кортикостероїдів окремо або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами. Необхідно уважно стежити за станом пацієнтів з високим ризиком виникнення СЛП, таких як пацієнти з пухлинами з високою швидкістю проліферації, великим пухлинним навантаженням та високою чутливістю до цитотоксичних засобів, та застосовувати належні запобіжні заходи.

Лікарський засіб містить натрію хлориду 8,7 мг/мл (що відповідає 0,149 ммоль натрію на флакон).

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію/дозу (40 мг/мл), тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність.

Дані щодо застосування метилпреднізолону ацетату вагітним жінкам відсутні або обмежені.

Кортикостероїди не спричиняють вроджених вад розвитку у разі застосування вагітним жінкам. Через відсутність належних досліджень впливу метилпреднізолону на репродуктивну функцію людини цей лікарський засіб слід застосовувати у період вагітності тільки після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків для жінки та плода.

Кортикостероїди легко проникають через плаценту. У рамках ретроспективного дослідження було виявлено підвищення частоти випадків низької маси тіла у новонароджених, матері яких отримували кортикостероїди. У людей ризик низької маси тіла при народженні пов'язаний із дозою кортикостероїдів і може бути зведений до мінімуму шляхом призначення найнижчої ефективної дози.

Хоча недостатність кори надниркових залоз виникає рідко у новонароджених, що піддавалися

впливу кортикостероїдів внутрішньоутробно, стан новонароджених, матері яких отримували високі дози кортикостероїдів під час вагітності, слід ретельно контролювати щодо виявлення ознак недостатності кори надниркових залоз.

У немовлят, матері яких отримували тривалу терапію кортикостероїдами під час вагітності, спостерігалися випадки катаракти.

У дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність.

Якщо тривале лікування кортикостероїдами слід припинити під час вагітності (як і інші тривалі методи лікування), це повинно відбуватися поступово (див. також «Спосіб застосування та дози»). У деяких випадках (наприклад, замісна терапія недостатності кори надниркових залоз) може бути необхідним продовження лікування або навіть збільшення дозування.

#### Годування груддю.

Кортикостероїди проникають у грудне молоко.

Виділені у грудне молоко кортикостероїди можуть пригнічувати ріст або порушувати вироблення ендогенних глюкокортикоїдів у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Цей лікарський засіб слід застосовувати під час годування груддю тільки після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків для матері та дитини.

#### Фертильність.

Було продемонстровано, що у щурів застосування кортикостероїдів знижує фертильність.

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

Вплив кортикостероїдів на здатність керувати транспортними засобами або використовувати інші механізми не був систематично вивчений. Після лікування кортикостероїдами можливий розвиток таких небажаних ефектів, як запаморочення, вертиго, розлади зору та втома. У разі наявності вищезгаданих ефектів пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Хоча розлади зору належать до поодиноких небажаних реакцій, пацієнтів, які керують автомобілем і/або працюють з іншими автоматизованими системами, слід повідомити про ці небажані реакції.

#### **Спосіб застосування та дози.**

- Препарат застосовують: внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартикулярно, інтрабурсально або шляхом введення в м'які тканини, шляхом введення в патологічний осередок та пряму кишку, інтрасиновіально.



Депо-Медрол не слід вводити іншими способами, окрім зазначених у розділі «Показання» (див. також пункт «Побічні реакції, зареєстровані при протипоказаних способах введення» у розділі «Побічні реакції»).

#### Застосування для досягнення системного ефекту.

Внутрішньом'язова доза залежатиме від тяжкості захворювання. Якщо потрібно досягти тривалого ефекту, тижнева доза розраховується шляхом множення добової пероральної дози на 7 та вводиться у вигляді одноразової внутрішньом'язової ін'єкції.

Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якнайкоротшою (наскільки це можливо). Необхідно проводити медичний догляд за хворим.

Дітям (у т.ч. немовлятам) рекомендовану дозу потрібно знизити, проте її слід коригувати, в першу чергу, відповідно до тяжкості захворювання, а не шляхом чіткого дотримання співвідношення, вказаного для віку або маси тіла.

Гормонотерапія є допоміжним методом лікування і не повинна замінювати стандартну терапію. Дозу потрібно знижувати або припиняти введення препарату поступово, якщо препарат застосовувався більше кількох днів. При припиненні тривалого лікування рекомендується проводити дуже ретельне медичне спостереження. Тяжкість та очікувана тривалість захворювання, а також реакція пацієнта на лікарський засіб є основними факторами, що визначають дозу. Якщо при хронічному захворюванні спостерігається період спонтанної ремісії, лікування слід припинити. Під час тривалої терапії потрібно періодично проводити звичайні лабораторні аналізи, зокрема аналіз сечі, аналіз крові на цукор через дві години після їди, а також визначати артеріальний тиск та масу тіла і проводити рентгенографію органів грудної клітки. У пацієнтів, які мають виразку в анамнезі або виражену диспепсію, бажано провести рентгенографію верхніх відділів ШКТ.

Пацієнтам з адреногенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом доза щотижневого внутрішньом'язового введення становить 40–120 мг. Звичайна доза для пацієнтів з ураженням шкіри, яка зменшується при проведенні системної терапії кортикоїдами, становить 40–120 мг метилпреднізолону ацетату з введенням внутрішньом'язово 1 раз на 4 тижні. У разі гострого тяжкого дерматиту, зумовленого отруєнням плющем, полегшення стану можна досягти через 8–12 годин після внутрішньом'язового одноразового введення дози 80–120 мг. При хронічному контактному дерматиті може бути потрібне проведення повторних ін'єкцій з інтервалом 5–10 днів. При себорейному дерматиті належного контролю над захворюванням можна досягти щотижневим введенням дози 80 мг. Після внутрішньом'язового введення дози 80–120 мг пацієнтам з бронхіальною астмою полегшення стану можна досягти через 6–48 годин, і це полегшення триває від кількох днів до двох тижнів.

Якщо захворювання, лікування якого проводиться, поєднується з ознаками стресу, дозу

суспензії потрібно збільшити. Якщо потрібно отримати швидкий гормональний ефект максимальної інтенсивності, показане внутрішньовенне введення високорозчинного метилпреднізолону натрію сукцинату.

Застосування *in situ* (в уражену ділянку) для місцевого ефекту

Терапія препаратом Депо-Медрол не виключає потреби у проведенні стандартних заходів, яких зазвичай вживають. Хоча цей метод лікування полегшить симптоми, він у жодному разі не вилікує, а сам гормон не впливає на причину запалення.

*Процедура*

*Ревматоїдний артрит і остеоартрит*

Доза для внутрішньосуглобового введення залежить від розміру суглоба та тяжкості захворювання у конкретного пацієнта. У разі хронічного захворювання ін'єкції можна повторювати з інтервалами від 1 до 5 (або більше) тижнів залежно від ступеня полегшення, спричиненого першою ін'єкцією. У таблиці нижче наведено загальні рекомендовані дози.

<b>Розмір суглоба</b>	<b>Назва суглоба</b>	<b>Діапазон доз</b>
Великий	Колінний, гомілковостопний, плечовий	20–80 мг
Середній	Ліктьовий, променезап'ястковий	10–40 мг
Малий	П'ястково-фаланговий, міжфаланговий, груднино-ключичний, акроміально-ключичний	4–10 мг

Рекомендується докладно ознайомитися з анатомією ураженого суглоба перед проведенням внутрішньосуглобової ін'єкції. Для отримання оптимального протизапального ефекту важливо, щоб ін'єкція проводилася у синовіальний простір. Дотримуючись такої самої стерильної методики, як і для люмбальної пункції, швидко вводять стерильну голку розміром 20–24 (на сухому шприці) у синовіальну порожнину. Інфільтрація прокаїном не обов'язкова. Аспірація лише кількох крапель синовіальної рідини вказує на досягнення голкою суглобової щілини. Місце ін'єкції для кожного суглоба визначається за тим місцем, де синовіальна порожнина розміщена найближче до поверхні, а поруч нема великих судин та нервів. Коли голка розміщена у потрібному місці, шприц, яким проводилася аспірація, знімають та встановлюють інший шприц, що містить потрібну кількість препарату Депо-Медрол. Проводять аспірацію невеликої кількості синовіальної рідини, щоб переконатися, що голка все ще знаходиться у синовіальному просторі. Після ін'єкції обережно декілька разів у суглобі здійснюють рухи, щоб посприяти перемішуванню синовіальної рідини та суспензії. Після цього місце ін'єкції закривають невеликою стерильною пов'язкою.

Для проведення внутрішньосуглобових ін'єкцій підходять колінні, гомілковостопні, променезап'ясткові, ліктьові, плечові, фалангові та тазостегнові суглоби. Дуже часто важко досягти тазостегнового суглоба, тому потрібно вживати запобіжних заходів для

уникнення пошкодження великих кровоносних судин у цій ділянці. Не слід проводити ін'єкції у суглоби, що недоступні з анатомічних причин (такі як міжхребцеві суглоби), а також ті, які не мають синовіальної порожнини, наприклад крижово-клубові суглоби. Неефективність лікування найчастіше пов'язана з виходом за межі синовіальної порожнини. Після ін'єкції в навколишні тканини ефект мінімальний або відсутній. Якщо неефективність спостерігається після підтвердженого попадання голки у синовіальний простір (що визначається за аспірацією рідини), повторні ін'єкції зазвичай також неефективні. Місцева терапія не впливає на перебіг основного захворювання і, якщо це можливо, повинна доповнюватися фізіотерапією та ортопедичною корекцією.

### *Бурсит*

Ділянку навколо місця ін'єкції потрібно ретельно очистити, а її інфільтрацію проводити 1 % розчином прокаїну гідрохлориду. Голку розміром 20–24, приєднану до сухого шприца, вводять у суглобову сумку і проводять аспірацію рідини. Голка залишається у потрібному місці, а шприц, яким проводили аспірацію, замінюють на такий, що містить потрібну дозу. Після ін'єкції голку виймають та накладають невелику пов'язку.

### *Інші захворювання: ганглії, тендиніт, епікондиліт*

Під час лікування таких захворювань, як тендиніт або теносиновіт, потрібно з обережністю проводити ін'єкцію суспензії, щоб ввести її в оболонку сухожилля, а не в його тканину. Сухожилля можна легко пропальпувати при його напруженні. Під час лікування епікондиліту потрібно точно окреслити найболючішу ділянку та провести інфільтрацію суспензією цього місця. У разі кісти оболонки сухожилля суспензію слід вводити безпосередньо у кісту. У багатьох випадках одноразова ін'єкція призводить до помітного зниження розміру кісти та може спричинити її зникнення. Звичайно, слід вживати застережних заходів для підтримання стерильності під час проведення кожної ін'єкції (введення відповідного антисептика у шкіру).

Відповідно до тяжкості захворювання доза може становити 4–30 мг. При рецидивуючих або хронічних захворюваннях може виникнути потреба у проведенні повторних ін'єкцій.

### *Ін'єкції для місцевого ефекту при захворюваннях шкіри*

Після ретельного очищення за допомогою відповідного антисептика (наприклад 70 % спирту) в осередок вводиться препарат у дозі 20–60 мг. У разі великої площі поверхні необхідно розділити дозу 20–40 мг на декілька частин, які вводять у різні ділянки ураженої поверхні. Слід дотримуватися обережності, щоб уникнути введення такої кількості препарату, що, ймовірно, призведе до депігментації, оскільки це може спричинити невеликий некроз. Зазвичай проводять від однієї до чотирьох ін'єкцій. Інтервали між ін'єкціями залежать від типу осередку та тривалості покращення, спричиненого першою ін'єкцією.

### Введення у пряму кишку

Продемонстровано, що введення препарату Депо-Медрол у дозах 40–120 мг у вигляді

мікроклізм з утриманням або за допомогою постійного закапування 3–7 разів на тиждень протягом двох або більше тижнів було ефективним допоміжним засобом у лікуванні деяких пацієнтів з виразковим колітом. Стан багатьох пацієнтів можна контролювати шляхом введення препарату Депо-Медрол у дозі 40 мг в 30–300 мл води. Звичайно, потрібно також вживати інших прийнятних терапевтичних заходів.

### *Діти.*

Слід ретельно стежити за особливостями росту і розвитку немовлят та дітей, які проходять терапію кортикостероїдами протягом тривалого часу. У дітей, які отримують глюкокортикоїди по декілька разів на добу щоденно протягом тривалого часу, може відмічатися затримка росту. Тому такий режим дозування слід використовувати тільки за найбільш серйозними показаннями.

Новонароджені та діти, які отримують терапію кортикостероїдами протягом тривалого часу, мають особливо високий ризик розвитку підвищеного внутрішньочерепного тиску. Застосування великих доз кортикостероїдів може призвести до розвитку панкреатиту у дітей.

### ***Передозування.***

Про випадки гострого передозування при застосуванні метилпреднізолону ацетату не повідомлялось.

Випадки тяжкої інтоксикації та/або летального наслідку, спричинені передозуванням кортикостероїдів, є рідкими. Не існує специфічного антидоту при передозуванні. У таких випадках лікування має бути підтримуючим та симптоматичним.

Метилпреднізолон виводиться шляхом діалізу.

### ***Побічні реакції.***

Наведені нижче побічні реакції є типовими для всіх системних кортикостероїдів. Реакції гіперчутливості до будь-яких складових препарату можуть виникати на початку терапії. Серйозні інфекції, включаючи опортуністичні, можуть виникати під час терапії кортикостероїдами. Інші побічні реакції на лікарський засіб включають: судоми, патологічні та компресійні переломи хребців, пептичні виразки з перфорацією або кровотечею, розрив сухожилля, психічні або психотичні розлади, кушингоїдні розлади, порушення толерантності до глюкози, синдром відміни стероїдів, артеріальну гіпертензію, міопатію, глаукому, катаракту, висип, затримку рідини, біль у животі, нудоту, головний біль та запаморочення.

Можливі системні побічні реакції. Незважаючи на те, що під час дуже короткотривалої терапії вони виникають рідко, їх слід завжди ретельно моніторити. Це є частиною спостереження під час будь-якої кортикостероїдної терапії і стосується не тільки конкретного препарату.

Нижче зазначено можливі небажані реакції на глюкокортикоїди, зокрема на метилпреднізолон. Частота їх виникнення невідома (не можна оцінити на підставі доступних даних).

*Інфекції та інвазії:* опортуністичні інфекції, інфекції, інфекції у місці ін'єкції, перитоніт\*.

*Розлади з боку крові та лімфатичної системи:* лейкоцитоз.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості до препарату, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція.

*З боку ендокринної системи:* кушингоїдний синдром, пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, синдром відміни стероїдів.

*З боку метаболізму та харчування:* метаболічний ацидоз, епідуральний ліпоматоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні (або в пероральних гіпоглікемічних препаратах при цукровому діабеті), ліпоматоз, підвищення апетиту (що може призводити до збільшення маси тіла).

*З боку психіки:* афективні розлади (включаючи депресивний настрій, ейфоричний настрій, афективну лабільність, психологічну залежність, суїцидальне мислення), психотичні розлади (включаючи манію, марення, галюцинації та шизофренію), психічні розлади, зміна особистості, сплутаність свідомості, тривога, перепади настрою, розлади поведінки, безсоння, дратівливість.

*З боку нервової системи:* підвищення внутрішньочерепного тиску (з набряком диску зорового нерва [доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія]), судоми, амнезія, когнітивні розлади, відчуття запаморочення, головний біль.

*Розлади з боку органів зору:* хоріоретинопатія, рідкісні випадки сліпоти, асоційованої із введенням препарату в осередок запалення на обличчі та в інші ділянки голови, катаракта, глаукома, екзофтальм, нечіткість зору (див. також «Особливості застосування»).

*Розлади з боку органів слуху та рівноваги:* запаморочення.

*З боку серця:* застійна серцева недостатність (у пацієнтів зі схильністю до цього).

*З боку судин:* тромботичні явища, артеріальна гіпертензія та гіпотензія.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* легенева емболія, стійка гикавка.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* пептична виразка (з можливою перфорацією і кровотечею), перфорація кишечника, шлункова кровотеча, панкреатит, виразковий езофагіт, езофагіт, біль у животі, здуття живота, діарея, диспепсія, нудота, блювання.

*Гепатобіліарні розлади:* гепатит, підвищення печінкових ферментів (таких як АСТ, АЛТ).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехія, екхімоз, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіперпігментація та гіпопігментація шкіри.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* м'язова слабкість, міалгія, міопатія, атрофія м'язів, остеопороз, остеонекроз, патологічні переломи, нейропатична артропатія, артралгія, затримка росту.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нерегулярний менструальний цикл.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* асептичний абсцес, порушення одужання, периферійний набряк, втома, слабкість, реакції в місці ін'єкції.

*Дослідження:* підвищення внутрішньоочного тиску, зниження толерантності до вуглеводів, зниження рівня калію у крові, підвищення рівня кальцію в сечі, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня сечовини крові, пригнічення реакцій на шкірні проби.

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

\* Перитоніт може бути основною ознакою або симптомом виникнення порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такого як перфорація, непрохідність або панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Введення *in situ*

Оскільки відбувається всмоктування з місця введення у системний кровотік, слід брати до уваги вищезазначені системні побічні реакції.

Крім цього, введення *in situ* (в уражену ділянку) може призводити до атрофії шкіри та підшкірної клітковини. Оскільки кристали кортикостероїдів пригнічують запальні реакції у шкірі, їх наявність там може призводити до розпаду клітинних елементів та фізико-хімічних змін основної речовини сполучної тканини. За рахунок змін шкіри та/або підшкірної клітковини, які виникли, можуть формуватися заглиблення у шкірі в місці ін'єкції. Ступінь тяжкості цієї отриманої реакції залежатиме від введеної кількості кортикостероїдів (див. розділ «Особливості застосування»). Регенерація зазвичай завершується після кількох місяців або після абсорбції усіх кристалів кортикостероїдів.

Побічні реакції, зареєстровані при протипоказаних способах введення.

*Інtrateкально/епідурально:* арахноїдити, порушення функції шлунково-кишкового тракту/сечового міхура, головний біль, менінгіти, парепарез/параплегія, судоми, розлади чутливості. Частота цих побічних реакцій невідома.

*Інтраназально:* тимчасові або постійні порушення зору з можливим настанням сліпоти, алергічні реакції, риніт.

*Введення в око:* тимчасові або постійні порушення зору з можливим настанням сліпоти; підвищення внутрішньоочного тиску, запалення та алергічні реакції ока та оточуючих його тканин, інфекції, резидуальні явища або струп у місці ін'єкції.

*Інші місця ін'єкції* (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол): сліпота.

Діти. Частота, тип та тяжкість більшості побічних реакцій у дітей очікується такою ж, як і у дорослих пацієнтів, окрім змін настрою, патологічних розладів поведінки та безсоння, які виникають з більшою частотою у дітей.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

-

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Не заморозувати.

**Несумісність.** Через можливу фізичну несумісність Депо-Медрол не слід розводити або змішувати з іншими розчинами.

**Упаковка.** По 1 мл суспензії для ін'єкцій у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** за рецептом.

**Виробник.**

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ / Pfizer Manufacturing Belgium NV.

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

Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія / Rijksweg 12, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium.