ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Солу-Медрол

(Solu-Medrol®)

Склад:

діюча речовина: methylprednisolone;

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

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

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

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

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

Лікарська форма.

Порошок та розчинник для розчину для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості:

порошок: від білого до майже білого кольору ліофілізат;

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

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

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування.

Код АТХ H02A B04.

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 в цитоплазмі. Далі ці комплекси надходять до клітинного ядра, зв’язуються з ДНК (хроматином) і стимулюють транскрипцію мРНК та подальший синтез різними ферментами білків, що, в свою чергу, відповідають за численні ефекти глюкокортикоїдів після системного застосування. Глюкокортикоїди не лише виявляють значний вплив на запальні та імунні процеси, але також впливають на метаболізм вуглеводів, білків та жирів. Вони також діють на серцево-судинну систему, скелетні м’язи та центральну нервову систему.

Вплив на запальні та імунні процеси.

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

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

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

Вплив на метаболізм вуглеводів та білків.

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

Вплив на метаболізм жирів.

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

Максимальна фармакологічна дія кортикостероїдів відстає від досягнення їхніх пікових

концентрацій у крові, що вказує на те, що більшість ефектів цих лікарських засобів є, ймовірніше, результатом модифікації активності ферментів, а не прямої дії цих засобів.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика метилпреднізолону є лінійною незалежно від способу застосування.

Всмоктування

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 через приблизно 15 хвилин призводить 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 мінімальною, якщо розглядати механізм дії глюкокортикоїдів. Клінічна відповідь зазвичай спостерігається через 4–6 годин після введення препарату. При лікуванні бронхіальної астми перші сприятливі результати вже можуть відзначатися через 1–2 години. Період напіввиведення метилпреднізолону натрію сукцинату з плазми крові становить 2,3–4 години та, ймовірно, не залежить від шляху введення.

Метилпреднізолон — це глюкокортикоїд середньої тривалості дії. Його біологічний період напіввиведення становить 12–36 годин. Внутрішньоклітинна активність глюкокортикоїдів відображається чіткою різницею між періодом напіввиведення з плазми крові та фармакологічним періодом напіввиведення. Фармакологічна активність зберігається після того, як рівень препарату в плазмі крові вже не визначається. Тривалість протизапальної активності глюкокортикоїдів приблизно дорівнює тривалості пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (ГГА) системи. Після внутрішньовенного введення метилпреднізолону, міченого С14, 75 % загальної радіоактивності відзначається у сечі протягом 96 годин, 9 % — через 5 днів у калі людини та 20 % — у жовчі.

Розподіл

Метилпреднізолон широко розподіляється в тканинах, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і виділяється в грудне молоко. Уявний об'єм розподілу становить приблизно 1,4 л/кг. Зв'язування метилпреднізолону з білками плазми крові в людей становить приблизно 77 %.

Біотрансформація

Печінковий метаболізм метилпреднізолону якісно подібний до метаболізму кортизолу. Метаболіти переважно виводяться із сечею у вигляді глюкуронідів, сульфатів і некон'югованих

сполук.

У людей метилпреднізолон метаболізується в печінці до неактивних метаболітів, основними з яких є 20α-гідроксиметилпреднізолон і 20β-гідроксиметилпреднізолон.

Метаболізм у печінці відбувається переважно за участю ферменту CYP3A4 (перелік лікарських взаємодій, зумовлених метаболізмом, опосередкованим CYP3A4, див. у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Метилпреднізолон, як і багато інших субстратів CYP3A4, може також бути субстратом для р-глікопротеїну — транспортного білка родини АТФ-зв'язуючих касетних транспортерів (ABC), що впливає на його розподіл у тканинах і взаємодію з іншими лікарськими засобами.

Виведення

Середній період напіввиведення загальної кількості метилпреднізолону становить від 1,8 до 5,2 години. Загальний кліренс становить близько 5–6 мл/хв/кг.

Особливі групи пацієнтів

Стать

Після внутрішньовенного введення однієї дози в здорових жінок кліренс метилпреднізолону був вищий, ніж у здорових чоловіків: 0,45 л/год/кг порівняно з 0,29 л/год/кг. Проте різниці у фармакодинамічних показниках не відзначалося.

Пацієнти літнього віку

Після внутрішньовенного введення однієї дози кліренс метилпреднізолону в здорових чоловіків літнього віку (69–82 роки) був нижчий, ніж у чоловіків молодшого віку (24–37 років): 0,24 л/год/кг порівняно з 0,36 л/год/кг.

Діти

Кліренс метилпреднізолону незначно пов'язаний з віком. У молодших пацієнтів метаболізм метилпреднізолону загалом відбувається швидше. У дослідженні внутрішньовенного введення однієї дози 14 пацієнтам з нефротичним синдромом у пацієнтів молодшого віку (< 13 років) спостерігався вищий кліренс, ніж у групі пацієнтів старшого віку (> 13 років): 0,53 л/год/кг порівняно з 0,38 л/год/кг.

Порушення функції нирок

У дослідженні внутрішньовенного введення однієї дози 6 пацієнтам чоловічої статі з хронічною нирковою недостатністю фармакокінетика метилпреднізолону не змінилася порівняно з фармакокінетикою в контрольній групі здорових добровольців із середнім кліренсом 0,28 л/год/кг. Крім того, у цих пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю не спостерігалося відмінностей у фармакодинамічних показниках.

Порушення функції печінки

У дослідженні внутрішньовенного введення однієї дози 6 пацієнтам чоловічої статі з хронічною печінковою недостатністю фармакокінетика метилпреднізолону була подібною до фармакокінетики в контрольній групі здорових добровольців із середнім кліренсом

0,29 л/год/кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протизапальне лікування.

· *Ревматичні захворювання.*

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

- посттравматичний остеоартрит;
- синовіїт при остеоартриті;
- ревматоїдний артрит, зокрема ювенільний ревматоїдний артрит (в окремих випадках може виникнути потреба у підтримуючій терапії низькою дозою);
- гострий і підгострий бурсит;
- епікондиліт;
- гострий неспецифічний тендосиновіїт;
- гострий подагричний артрит;
- псоріатичний артрит;
- анкілозуючий спондиліт.

· *Колагенози (системні хвороби сполучної тканини).*

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

- системний червоний вовчак (та вовчаковий нефрит);
- гострий ревматичний кардит;
- системний дерматоміозит (поліміозит);
- вузликовий періартеріїт;
- синдром Гудпасчера.

· *Дерматологічні захворювання:*

- пухирчатка;
- тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса–Джонсона);
- ексфоліативний дерматит;
- бульозний герпетиформний дерматит;
- тяжкий себорейний дерматит;
- тяжкий псоріаз;
- грибоподібний мікоз;
- кропив’янка.

· *Алергічні стани.*

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

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

· *Офтальмологічні захворювання.*

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

- очна форма Herpes zoster;
- ірит, іридоцикліт;
- хоріоретиніт;
- дифузний задній увеїт і хоріоїдит;
- неврит зорового нерва;
- симпатична офтальмія;
- запалення середнього сегмента ока;
- алергічний кон’юнктивіт;

- алергічні виразки краю рогівки;

- кератит.

· *Захворювання шлунково-кишкового тракту.*

Критичні періоди при таких захворюваннях:

- виразковий коліт (системна терапія);

- регіональний ентерит (системна терапія).

· *Респіраторні захворювання:*

- саркоїдоз легень;

- бериліоз;

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

- синдром Лефлера, який не піддається лікуванню іншими засобами;

- аспіраційний пневмоніт;

- середня та тяжка форма пневмонії, спричиненої *Pneumocystis carinii*, у хворих на СНІД (як допоміжна терапія протягом перших 72 годин протипневмоцистної терапії);

- загострення хронічного обструктивного захворювання легень.

· *Стани, які супроводжуються набряками.*

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

Імуносупресивне лікування.

· *Трансплантація органа.*

Лікування гематологічних та онкологічних захворювань.

· *Гематологічні захворювання:*

- набута (аутоімунна) гемолітична анемія;

- ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура дорослих (лише внутрішньовенно, внутрішньом’язове застосування протипоказане);

- вторинна тромбоцитопенія дорослих;

- еритробластопенія (еритроцитарна анемія);

- вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія;

· *Онкологічні захворювання.*

Паліативне лікування таких захворювань, як:

- лейкози та лімфоми у дорослих;

- гострий лейкоз у дітей;

- для покращання якості життя хворих з термінальною стадією ракового захворювання.

Інші.

· Нервова система.

- Набряк головного мозку, зумовлений первинною або метастатичною пухлиною, і/або допоміжне лікування при хірургічних операціях або променевій терапії.

- Загострення розсіяного склерозу.

- Гостра травма спинного мозку. Лікування необхідно починати в перші вісім годин після травми.

· Туберкульозний менінгіт з блокадою субарахноїдального простору або загрозою блокади при одночасному застосуванні відповідної протитуберкульозної хіміотерапії.

· Трихінельоз з ураженням нервової системи або міокарда.

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

Ендокринні розлади.

· Первинна або вторинна недостатність кори надниркових залоз.

· Гостра недостатність кори надниркових залоз.

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

· Лікування шокових 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, перевага може віддаватися метилпреднізолону.

· Перед хірургічним втручанням та у разі тяжкої травми або захворювання у пацієнтів зі встановленою недостатністю кори надниркових залоз, або у разі наявності сумнівів щодо

резерву кори надниркових залоз.

· Вроджена гіперплазія надниркових залоз.

· Негнійний тиреоїдит.

· Гіперкальціємія, пов’язана зі злоякісним новоутворенням.

Протипоказання.

Системні грибкові інфекції.

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

Інтратекальне введення.

Епідуральне введення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

− Метилпреднізолон є субстратом цитохрому Р450 (CYP) і головним чином метаболізується ферментом CYP3A4. CYP3A4 є основним ферментом з найбільш численної підродини CYP у печінці дорослих людей. Він є каталізатором 6β-гідроксилювання стероїдів, яке є ключовим етапом I фази метаболізму як для ендогенних, так і для синтетичних кортикостероїдів. Субстратами CYP3A4 є також багато інших сполук, деякі з яких (разом з іншими лікарськими засобами) доведено змінюють метаболізм глюкокортикоїдів шляхом індукції (підвищення активності) або інгібування ферменту CYP3A4.

− ІНГІБІТОРИ CYP3A4: лікарські засоби, які інгібують активність CYP3A4, як правило, знижують печінковий кліренс і підвищують концентрацію в плазмі крові лікарських засобів – субстратів CYP3A4, таких як метилпреднізолон. Отже, для уникнення стероїдної токсичності дози метилпреднізолону слід титрувати.

− ІНДУКТОРИ CYP3A4: лікарські засоби, які індукують активність CYP3A4, зазвичай підвищують печінковий кліренс, що призводить до зниження концентрації в плазмі крові лікарських засобів, які є субстратами CYP3A4. У разі одночасного застосування цих лікарських засобів може бути потрібне збільшення дози метилпреднізолону для досягнення бажаного результату.

− СУБСТРАТИ CYP3A4: присутність іншого субстрату CYP3A4 може вплинути на печінковий кліренс метилпреднізолону, тому може бути потрібне відповідне коригування дози. Можливо, вірогідність побічних явищ, пов’язаних із застосуванням кожного із цих лікарських засобів окремо, підвищується в разі їхнього одночасного застосування.

− ЕФЕКТИ, НЕ ОПОСЕРЕДКОВАНІ CYP3A4: інші взаємодії та ефекти, які спостерігаються в разі застосування метилпреднізолону, описано в таблиці нижче.

В таблиці представлений перелік та опис найбільш частих та/або клінічно важливих взаємодій або результатів взаємодії метилпреднізолону з іншими лікарськими засобами.

Важливі взаємодії/ефекти в разі застосування метилпреднізолону з іншими лікарськими засобами або речовинами

Клас або тип лікарського засобу **ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ** **або РЕЧОВИНА**	**Взаємодія/ефект**
Антибактеріальні засоби - ІЗОНІАЗИД	ІНГІБІТОР CYP3A4. Крім того, потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня ацетилювання та кліренсу ізоніазиду.
Антибіотики, протитуберкульозні засоби - РИФАМПІН	ІНДУКТОР CYP3A4
Антикоагулянти (для перорального застосування)	Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти є мінливим. Повідомлялося як про посилення, так і про послаблення дії антикоагулянтів у разі одночасного застосування з кортикостероїдами. Тому слід контролювати показники коагуляції для підтримання бажаного антикоагуляційного ефекту.
Протисудомні препарати - КАРБАМАЗЕПІН	ІНДУКТОР (і СУБСТРАТ) CYP3A4
Протисудомні препарати - ФЕНОБАРБІТАЛ - ФЕНІТОЇН	ІНДУКТОРИ CYP3A4
Антихолінергічні препарати - НЕЙРОМ’ЯЗОВІ БЛОКАТОРИ	Кортикостероїди можуть впливати на дію антихолінергічних препаратів. - Повідомлялося про випадки гострої міопатії на фоні одночасного застосування високих доз кортикостероїдів та антихолінергічних препаратів, зокрема нейром’язових блокаторів (докладнішу інформацію див. у розділі «Особливості застосування»: Розлади з боку опорно-рухового апарату). - У пацієнтів, які застосовували кортикостероїди, повідомлялося про протидію ефекту блокади нервово-м’язової передачі, який мають панкуроній і векуроній. Цей тип взаємодії можливий з усіма конкурентними нейром’язовими блокаторами.
Антихолінестеразні засоби	Стероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних засобів у пацієнтів з міастенією гравіс.
Антидіабетичні препарати	Оскільки кортикостероїди можуть підвищувати концентрацію глюкози в крові, може бути потрібна корекція дози антидіабетичних препаратів.
Протиблювотні засоби - АПРЕПІТАНТ - ФОСАПРЕПІТАНТ	ІНГІБІТОРИ (і СУБСТРАТИ) CYP3A4
Протигрибкові засоби - ІТРАКОНАЗОЛ - КЕТОКОНАЗОЛ	ІНГІБІТОРИ (і СУБСТРАТИ) CYP3A4

Клас або тип лікарського засобу **ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ** **або РЕЧОВИНА**	**Взаємодія/ефект**
Противірусні засоби - ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ ВІЛ	ІНГІБІТОРИ (і СУБСТРАТИ) CYP3A4 - Інгібітори протеази, зокрема індинавір і ритонавір, можуть підвищувати концентрацію кортикостероїдів у плазмі крові. - Кортикостероїди можуть індукувати метаболізм інгібіторів протеази ВІЛ і таким чином зменшувати їхню концентрацію в плазмі крові.
Фармакокінетичні підсилювачі - КОБІЦИСТАТ	ІНГІБІТОРИ CYP3A4 Фармакокінетичні підсилювачі пригнічують активність CYP3A4, що призводить до зниження печінкового кліренсу й підвищення концентрації кортикостероїдів у плазмі крові. Може бути потрібна корекція дози кортикостероїдів (див. розділ «Особливості застосування»).
Інгібітори ароматази - АМІНОГЛЮТЕТИМІД	Пригнічення функції надниркових залоз, зумовлене аміноглютетимідом, може призвести до посилення ендокринних змін, спричинених тривалим застосуванням глюкокортикоїдів.
Блокатори кальцієвих каналів - ДИЛТІАЗЕМ	ІНГІБІТОР (і СУБСТРАТ) CYP3A4
Контрацептиви (пероральні) - ЕТИНІЛЕСТРАДІОЛ/ НОРЕТИСТЕРОН	ІНГІБІТОР (і СУБСТРАТ) CYP3A4
- ГРЕЙПФРУТОВИЙ СІК	ІНГІБІТОР CYP3A4
Імуносупресанти - ЦИКЛОСПОРИН	ІНГІБІТОР (і СУБСТРАТ) CYP3A4 - У разі одночасного застосування циклоспорину й метилпреднізолону відбувається взаємне пригнічення метаболізму, що може призвести до підвищення концентрації в плазмі крові одного із цих засобів або їх обох. Можливо, у разі одночасного застосування підвищується вірогідність виникнення побічних ефектів, пов’язаних із застосуванням кожного окремого препарату. - Повідомлялося про судоми на фоні одночасного застосування метилпреднізолону й циклоспорину.
Імуносупресанти - ЦИКЛОФОСФАМІД - ТАКРОЛІМУС	СУБСТРАТИ CYP3A4
Макролідні антибіотики - КЛАРИТРОМІЦИН - ЕРИТРОМІЦИН	ІНГІБІТОРИ (і СУБСТРАТИ) CYP3A4
Макролідні антибіотики - ТРОЛЕАНДОМІЦИН	ІНГІБІТОР CYP3A4

Клас або тип лікарського засобу **ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ** **або РЕЧОВИНА**	**Взаємодія/ефект**
НПЗП (нестероїдні протизапальні препарати) - ацетилсаліцилова кислота у високих дозах	- У разі одночасного застосування кортикостероїдів і НПЗП може бути підвищена частота виникнення шлунково-кишкових кровотеч і виразок. - Метилпреднізолон може підвищувати кліренс високих доз ацетилсаліцилової кислоти, що може призводити до зниження рівнів саліцилатів у сироватці. Припинення терапії метилпреднізолоном може спричинити зростання рівнів саліцилатів у сироватці, що може призвести до збільшення ризику токсичності саліцилатів. - Слід з обережністю застосовувати ацетилсаліцилову кислоту в комбінації з кортикостероїдами в разі гіпопротромбінемії.
Засоби, що виводять калій	У разі одночасного застосування кортикостероїдів із засобами, які виводять калій (тобто діуретиками), слід уважно стежити за станом пацієнта для виявлення можливого розвитку гіпокаліємії. Застосування глюкокортикоїдів у комбінації з тіазидними діуретиками підвищує ризик непереносимості глюкози. Ризик гіпокаліємії також підвищується в разі одночасного застосування кортикостероїдів з амфотерицином В, ксантеном або бета2-міметиками.

Несумісність

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.

БАЖАНІ ВЗАЄМОДІЇ

У лікуванні неопластичних захворювань, наприклад лейкозу й лімфоми, метилпреднізолон зазвичай застосовують у комбінації з алкілуючими засобами, антиметаболітами та алкалоїдами барвінку.

Особливості застосування.

Імуносупресивні ефекти/підвищена сприйнятливість до інфекцій.

− Глюкокортикостероїди можуть підвищувати вразливість до інфекцій, маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватись опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Застосування кортикостероїдів як монотерапії або у комбінації з іншими

імуносупресивними засобами, які впливають на клітинний, гуморальний імунітет або функцію нейтрофілів, може супроводжуватися розвитком інфекцій, спричинених будь-яким патогеном, зокрема вірусами, бактеріями, грибами, найпростішими та гельмінтами, у будь-якій частині організму. Ці інфекції можуть мати легкий ступінь тяжкості, але можуть бути тяжкими і деколи летальними. З підвищенням доз кортикостероїдів частота виникнення інфекцій збільшується.

− Пацієнти, які отримують імуносупресивні лікарські засоби, більш уразливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітряна віспа й кір можуть мати більш серйозний перебіг або навіть летальні наслідки в дітей, які не мають імунітету, або в дорослих, які отримують кортикостероїди.

− Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Таким пацієнтам можна вводити вбиті або інактивовані вакцини, а також біогенетичні вакцини; проте відповідь на такі вакцини може бути зниженою або вони можуть навіть виявитися неефективними. Будь-які необхідні процедури імунізації можна проводити пацієнтам, які отримують неімуносупресивні дози кортикостероїдів.

− Пацієнтів, які отримують терапію кортикостероїдами, не можна вакцинувати проти віспи. Слід уникати проведення інших заходів з імунізації пацієнтів, які отримують терапію кортикостероїдами, особливо якщо кортикостероїди застосовують у високих дозах, у зв’язку з можливими неврологічними ускладненнями та зміною імунної відповіді.

− При активному туберкульозі застосування кортикостероїдів 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.

− Повідомлялося про синдром Капоші в пацієнтів, які отримували терапію кортикостероїдами. Припинення лікування кортикостероїдами може призвести до клінічної ремісії.

− Роль кортикостероїдів у розвитку септичного шоку є спірною. У ранніх дослідженнях повідомлялося і про сприятливі, і про шкідливі ефекти. Пізніше було висунуто гіпотезу, що допоміжне застосування кортикостероїдів корисне пацієнтам з підтвердженим септичним шоком, у яких спостерігається недостатність надниркових залоз. Проте їх рутинне застосування в разі септичного шоку не рекомендоване. Один систематичний огляд застосування кортикостероїдів коротким курсом у високих дозах не надав доказів на підтримку їх застосування. Проте метааналізи й один огляд опублікованих даних свідчать про те, що довші курси (5–11 днів) кортикостероїдів у низьких дозах можуть зменшити смертність, особливо у групі пацієнтів із септичним шоком, які потребують терапії вазопресорами.

Вплив на імунну систему.

− Можуть виникати алергічні реакції. У зв’язку з тим, що у пацієнтів, які отримують парентеральну терапію кортикостероїдами, рідко можливі шкірні та анафілактичні/анафілактоїдні реакції, перед застосуванням препарату слід вжити відповідних заходів безпеки, особливо якщо пацієнт має алергію на будь-який лікарський засіб в анамнезі.

Вплив на ендокринну систему.

– Пацієнти, які під час терапії кортикостероїдами піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, можуть потребувати застосування підвищеної дози кортикостероїдів швидкої дії до, під час та після стресової ситуації.

− Тривале застосування фармакологічних доз глюкокортикоїдів може призвести до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (вторинної недостатності кори надниркових залоз). Ступінь і тривалість недостатності кори надниркових залоз різняться в пацієнтів і залежать від дози, частоти, часу введення та тривалості терапії глюкокортикоїдами. Цей ефект можна мінімізувати за допомогою схеми застосування через день.

− Крім того, у разі різкого припинення терапії глюкокортикоїдами можлива гостра недостатність кори надниркових залоз із летальним наслідком.

− 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.

− Також після різкого припинення терапії глюкокортикоїдами можливий синдром відміни стероїдів, на перший погляд не пов’язаний з недостатністю кори надниркових залоз. Цей синдром включає такі симптоми: анорексія, нудота, блювання, млявість, головний біль, підвищення температури тіла, біль у суглобах, лущення шкіри, міалгія, схуднення та/або артеріальна гіпотензія. Вважається, що ці ефекти спричинені різкою зміною концентрації глюкокортикоїдів, а не низьким рівнем кортикостероїдів.

− Оскільки глюкокортикоїди можуть призводити до виникнення або загострення синдрому Кушинга, слід уникати їхнього застосування пацієнтам із цим синдромом.

− Кортикостероїди мають посилену дію на пацієнтів з гіпотиреозом.

Періодичний тиреотоксичний параліч (ПТП) може виникати у пацієнтів з гіпертиреозом та гіпокаліємією, спричиненою застосуванням метилпреднізолону.

ПТП слід запідозрити у пацієнтів, які застосовують метилпреднізолон і мають ознаки або симптоми м’язової слабкості, особливо у пацієнтів з гіпертиреозом.

При підозрі на ПТП необхідно негайно розпочати контроль за рівнем калію в крові та проводити відповідну терапію, щоб забезпечити відновлення нормального рівня калію в крові.

Розлади метаболізму та харчування.

− Кортикостероїди, зокрема метилпреднізолон, можуть підвищувати рівень глюкози в крові, погіршувати стан хворих на цукровий діабет і підвищувати схильність пацієнтів, які отримують тривалу терапію кортикостероїдами, до цукрового діабету. Таких пацієнтів слід лікувати під пильним медичним наглядом і протягом якнайкоротшого періоду часу.

Психічні розлади.

− Під час терапії кортикостероїдами можуть виникнути психічні розлади: від ейфорійного настрою, безсоння, перепадів настрою, змін особистості й тяжкої депресії до відвертих психотичних проявів. Кортикостероїди також можуть загострювати існуючу емоційну нестабільність або психотичні тенденції.

− Під час застосування системних стероїдів можуть розвинутися потенційно тяжкі побічні психічні реакції. Симптоми зазвичай з’являються протягом кількох днів або тижнів від початку терапії. Більшість реакцій проходять після зменшення дози або припинення терапії, хоча може бути необхідним специфічне лікування. Повідомлялося про психологічні ефекти після припинення застосування кортикостероїдів; частота невідома. Слід заохочувати пацієнтів і доглядальників звертатися по медичну допомогу, якщо в пацієнта виникнуть психологічні симптоми, особливо в разі підозри на депресивний стан або суїцидальні думки. Пацієнти/доглядальники повинні усвідомлювати можливі психічні розлади, які можуть розвинутися під час або одразу після зменшення дози чи припинення застосування системних стероїдів.

Розлади з боку нервової системи.

− Слід з обережністю застосовувати кортикостероїди для лікування пацієнтів з епілептичними розладами.

− Слід з обережністю застосовувати кортикостероїди для лікування пацієнтів з міастенією гравіс.

Хоча контрольовані клінічні дослідження продемонстрували ефективність кортикостероїдів у прискоренні зняття гострих епізодів розсіяного склерозу, вони не свідчать про те, що кортикостероїди впливають на кінцевий результат або природний перебіг хвороби. Проте дослідження демонструють, що для виникнення значущого ефекту потрібні відносно високі дози кортикостероїдів.

− Повідомлялося про тяжкі медичні явища у зв’язку з інтратекальним та епідуральним шляхами введення (див. розділ «Побічні реакції»).

− Повідомлялося про випадки епідурального ліпоматозу у пацієнтів, які отримували кортикостероїди, зазвичай у разі тривалого застосування у високих дозах.

Розлади з боку органів зору.

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

− Тривале застосування кортикостероїдів може призводити до виникнення задніх субкапсулярних катаракт і ядерних катаракт (особливо у дітей), екзофтальму або підвищеного внутрішньоочного тиску, що може спричинити глаукому з можливим пошкодженням зорових нервів. Кортикостероїди також можуть сприяти розвитку вторинних грибкових або вірусних інфекцій ока.

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

− Терапія кортикостероїдами була пов’язана з центральною серозною хоріоретинопатією, яка може призвести до відшарування сітківки.

Розлади з боку серця.

− Побічні ефекти глюкокортикоїдів на серцево-судинну систему, зокрема дисліпідемія та артеріальна гіпертензія, можуть підвищити схильність пацієнтів, які отримують препарат і мають інші фактори ризику серцево-судинних захворювань, до додаткових ефектів з боку серцево-судинної системи в разі тривалого застосування високих доз. Відповідно, слід з обережністю застосовувати кортикостероїди для лікування таких пацієнтів. Слід звертати увагу на зміни рівня ризику та за необхідності проводити додатковий кардіомоніторинг. Застосування низьких доз і схеми лікування через день може зменшити частоту ускладнень.

− Повідомлялося про серцеву аритмію, судинний колапс та/або зупинку серця після швидкого внутрішньовенного введення високих доз метилпреднізолону натрію сукцинату (понад 0,5 г протягом менш ніж 10 хвилин). Повідомлялося про брадикардію під час або після введення високих доз метилпреднізолону натрію сукцинату, яка може не залежати від швидкості або тривалості інфузії.

У разі застійної серцевої недостатності системні кортикостероїди слід застосовувати з обережністю і тільки в разі крайньої потреби.

Розлади з боку судин.

− 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.

− Слід з обережністю застосовувати стероїди для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, оскільки це додатково збільшує ризик ще більшого підвищення артеріального тиску. Таких пацієнтів слід лікувати під пильним медичним наглядом і протягом якнайкоротшого періоду часу.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

− Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти розвиток гострого панкреатиту.

− Підтвердження ролі кортикостероїдів як таких у розвитку пептичних виразок, що спостерігалися під час терапії, немає; проте терапія глюкокортикоїдами може маскувати симптоми пептичної виразки і перфорація або кровотеча можуть статися без суттєвого болю.

− Терапія глюкокортикоїдами може маскувати перитоніт або інші ознаки чи симптоми таких розладів з боку шлунково-кишкового тракту, як перфорація, обструкція чи панкреатит. У разі застосування в комбінації з НПЗП ризик розвитку виразок шлунково-кишкового тракту збільшується.

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

Розлади з боку гепатобіліарної системи.

− 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.

− Посилений ефект глюкокортикостероїдів спостерігається у пацієнтів з цирозом.

Розлади з боку опорно-рухового апарату.

− Під час застосування високих доз кортикостероїдів повідомлялося про розвиток гострої міопатії, найчастіше в пацієнтів з розладами нервово-м'язової передачі (наприклад з міастенією гравіс) або в пацієнтів, які отримували супутню терапію антихолінергічними препаратами, зокрема блокаторами нервово-м'язової передачі (наприклад панкуронієм). Ця гостра міопатія є генералізованою, може уражати очні й дихальні м'язи та призводити до квадрипарезу. Можливе підвищення рівня креатинкінази. До настання клінічного покращення або одужання після припинення застосування кортикостероїдів може минати від декількох тижнів до декількох років.

− Остеопороз належить до частих, але нечасто розпізнаваних побічних ефектів, пов'язаних із тривалим застосуванням глюкокортикоїдів у високих дозах.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи

− Слід з обережністю застосовувати кортикостероїди для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок.

− Під час застосування кортикостероїдів, включаючи метилпреднізолон, спостерігалося підвищення частоти випадків склеродермічного ниркового кризу, тому слід дотримуватись обережності в разі застосування пацієнтам із системним склерозом.

Дослідження.

− Середні й високі дози гідрокортизону або кортизону можуть спричиняти підвищення артеріального тиску, затримання в організмі солі й води та підвищене виведення калію. У разі застосування синтетичних похідних виникнення цих ефектів менш вірогідне, крім випадків застосування високих доз. Може бути необхідним обмеження у вживанні солі та застосування добавок калію. Усі кортикостероїди збільшують виведення кальцію.

− Слід враховувати факт терапії кортикостероїдами під час інтерпретації певних біологічних тестів (зокрема шкірних тестів, результатів аналізів рівнів гормонів щитоподібної залози).

Травми, отруєння і ускладнення процедур.

− За результатами багатоцентрового дослідження, метилпреднізолону натрію сукцинат не слід регулярно застосовувати для лікування травм головного мозку. Результати дослідження показали збільшення смертності протягом 2 тижнів і 6 місяців 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.

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

Інші.

− Оскільки ускладнення терапії глюкокортикоїдами залежать від дози й тривалості лікування, рішення щодо дози, частоти й тривалості введення (щоденно або через день) слід

ухвалювати в кожному окремому випадку з урахуванням ризиків і користі.

− Для контролю стану слід застосовувати найнижчу можливу дозу кортикостероїдів, а коли можливе зменшення дози, його слід проводити поступово.

− Тривалість лікування повинна в цілому бути якнайкоротшою. 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.

− Слід з обережністю застосовувати ацетилсаліцилову кислоту та нестероїдні протизапальні засоби в комбінації з кортикостероїдами.

− Повідомлялося про загострення феохромоцитоми, 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.

− Одночасна терапія інгібіторами CYP3A, 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»).

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.

Для дозувань 40 мг та 125 мг: цей лікарський засіб містить натрію менше 1 ммоль (23 мг)/дозу, тобто практично вільний від натрію.

Для дозувань 500 мг та 1000 мг: цей лікарський засіб містить натрію більше 1 ммоль (23 мг)/дозу. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються натрій-контрольованої дієти.

Діти

Відновлені розчини препарату Солу-Медрол (у формі випуску по 500 мг і 1000 мг порошку з розчинником для приготування розчину для ін’єкцій) містять бензиловий спирт (9 мг бензилового спирту на 1 мл відновленого розчину). Відновлені розчини препарату Солу-Медрол у флаконах типу Act-O-Vial не містять бензилового спирту.

Бензиловий спирт може спричиняти алергічні реакції. Повідомлялося, що внутрішньовенне застосування бензилового спирту було пов’язане з розвитком серйозних побічних реакцій та летального гаспінг-синдрому в новонароджених (див. розділ «Діти»). Мінімальна кількість бензилового спирту, у разі застосування якої можливий розвиток токсичності, невідома.

Бензиловий спирт не слід застосовувати для лікування новонароджених (віком до 4-х тижнів), якщо інше не рекомендовано лікарем. Бензиловий спирт не слід застосовувати довше ніж 1 тиждень через підвищений ризик його накопичення в організмі дітей віком до 3-х років, якщо інше не рекомендовано лікарем. Великі об'єми препарату слід застосовувати з обережністю та тільки в разі крайньої необхідності, особливо вагітним, жінкам, які годують груддю, або особам з ураженням печінки або нирок, через ризик накопичення та токсичності (метаболічний ацидоз).

Необхідно ретельно спостерігати за ростом і розвитком немовлят і дітей під час тривалого застосування кортикостероїдів. У дітей, які отримують глюкокортикоїди щоденно протягом тривалого часу декілька разів на добу, можлива затримка росту, тому застосування такої схеми лікування слід обмежити найбільш серйозними показаннями. Застосування глюкокортикоїдів через день зазвичай запобігає появі цього побічного ефекту або мінімізує його.

Немовлята й діти, які отримують тривале лікування кортикостероїдами, мають особливий ризик розвитку підвищеного внутрішньочерепного тиску.

Високі дози кортикостероїдів можуть призводити до панкреатиту в дітей.

Повідомлялося про випадки минущої гіпертрофії міокарда в недоношених немовлят, які отримували терапію кортикостероїдами з приводу захворювань легень.

Дітей слід лікувати під пильним медичним наглядом і протягом якнайкоротшого періоду часу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Деякі дослідження на тваринах показали, що кортикостероїди при введенні під час вагітності у великих дозах можуть спричиняти вади розвитку плода. Однак кортикостероїди не спричиняють розвитку вроджених аномалій при застосуванні вагітними жінками. За відсутності адекватних досліджень ефекту препарату на репродуктивну систему людини та внутрішньоутробний розвиток плода, метилпреднізолону натрію сукцинат слід застосовувати під час вагітності тільки після ретельного оцінювання співвідношення користь/ризик для матері та плода. 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»). Однак у деяких випадках (наприклад, замісна терапія недостатності надниркових залоз) може бути необхідним продовження лікування або навіть збільшення дози.

Деякі кортикостероїди легко перетинають плацентарний бар'єр. В одному ретроспективному дослідженні 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 зустрічається 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.

У немовлят, матері яких отримували тривале лікування кортикостероїдами під час вагітності, спостерігалися випадки катаракти.

Про вплив кортикостероїдів на перейми й пологи відомостей немає.

Бензиловий спирт може проникати крізь плацентарний бар'єр (див. розділ «Особливості застосування»). Це застереження не стосується форм випуску, які не містять бензилового спирту.

Годування груддю.

Кортикостероїди проникають у грудне молоко.

Кортикостероїди, присутні в грудному молоці, можуть пригнічувати ріст і впливати на ендогенну продукцію глюкокортикоїдів у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Цей лікарський засіб слід застосовувати під час годування груддю тільки після ретельного оцінювання співвідношення користь/ризик для матері та немовляти.

Фертильність

У дослідженнях на тваринах кортикостероїди продемонстрували несприятливий вплив на фертильність.

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

Препарат Солу-Медрол має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Після застосування кортикостероїдів можливе виникнення таких небажаних ефектів, як запаморочення, вертиго, порушення з боку органів зору та втома. У разі виникнення таких ефектів пацієнтам не слід керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Розчин метилпреднізолону натрію сукцинату можна вводити за допомогою внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції чи шляхом внутрішньовенної інфузії. При наданні первинної невідкладної допомоги перевага надається застосуванню у вигляді внутрішньовенної ін'єкції (див. таблицю 1 для отримання інформації щодо рекомендованих доз).

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

Таблиця 1

Рекомендовані дози метилпреднізолону натрію сукцинату

Показання	Спосіб застосування та дози

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 Солу-Медрол у дозі 250 мг внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин за одну годину до проведення хіміотерапії, на початку хіміотерапії та після закінчення хіміотерапії. Для посилення ефекту з першою дозою препарату Солу-Медрол можна також застосовувати хлорований фенотіазин. - Хіміотерапія, що спричиняє виражений еметогенний ефект: введення препарату Солу-Медрол у дозі 250 мг внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин з відповідними дозами метоклопраміду або бутирофенону за одну годину до проведення хіміотерапії, а потім – препарат Солу-Медрол у дозі 250 мг внутрішньовенно на початку терапії та після закінчення хіміотерапії.

Гостра травма спинного мозку	**Лікування необхідно починати в перші вісім годин після травми.** Якщо лікування почали проводити протягом 3 годин після травми: вводять метилпреднізолон у дозі 30 мг/кг маси тіла внутрішньовенно болюсно протягом 15 хвилин під постійним медичним спостереженням. Після болюсної ін'єкції роблять перерву 45 хвилин, після чого проводять безперервну інфузію препарату у дозі 5,4 мг/кг маси тіла на годину протягом 23 годин. Якщо лікування почали проводити протягом 3–8 годин після травми: вводять метилпреднізолон у дозі 30 мг/кг маси тіла внутрішньовенно болюсно протягом 15 хвилин під постійним медичним спостереженням. Після болюсної ін'єкції роблять перерву 45 хвилин, після чого проводять безперервну інфузію препарату у дозі 5,4 мг/кг маси тіла на годину протягом 47 годин. Для інфузійної помпи бажано вибирати інше місце для внутрішньовенного ведення, ніж для болюсної ін'єкції. Така швидкість введення для болюсної ін'єкції можлива лише для цього показання під контролем ЕКГ та із забезпеченням можливості використання дефібрилятора. Болюсне внутрішньовенне введення високих доз метилпреднізолону (дози 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 відміняти поступово, якщо препарат вводився більше кількох днів. Якщо при хронічному захворюванні виникає спонтанна ремісія, лікування необхідно припинити. Під час тривалої терапії потрібно періодично виконувати звичайні лабораторні дослідження, зокрема аналіз сечі, визначення рівня цукру в крові через дві години після їди, а також контролювати показники артеріального тиску та маси тіла, проводити рентгенографію органів грудної клітки. У пацієнтів з виразками в анамнезі або вираженою диспепсією бажано виконувати рентгенографію верхніх відділів ШКТ. У разі раптового припинення тривалого лікування також необхідно проводити медичне спостереження. Для введення у вигляді внутрішньовенної (або внутрішньом'язової) ін'єкції розчин готують згідно з інструкцією.

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

1. Натискають на пластиковий активатор, щоб розчинник надійшов до нижньої ємності.

2. Обережно збовтують, щоб перемішати розчин.

3. Знімають пластикову пластину, яка вкриває центр пробки.

4. Стерилізують вивільнену частину гумової пробки.

5. Вводять голку (бажано розміром 22G) вертикально крізь центр пробки, доки її кінчик не стане видимим. Перевертають флакон і набирають потрібну дозу лікарського засобу. Якщо використовують більш товсту голку, важливо уникати нахилу голки та вводити її перпендикулярно до центру гумової пробки.

Інструкції щодо застосування препарату у флаконі в комплекті з розчинником.

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

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

ПРИГОТУВАННЯ ПЕРФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ.

Спочатку готують відновлений розчин згідно з інструкцією. Терапію можна починати, ввівши розчин метилпреднізолону натрію сукцинату внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин (дози до 250 мг включно) та протягом щонайменше 30 хвилин (дози, що перевищують 250 мг). Наступні дози можна набирати та вводити аналогічно. Якщо потрібно, лікарський засіб можна вводити у розбавлених розчинах за допомогою змішування відновленого препарату з 5 % розчином декстрози у воді, фізіологічним розчином, 5 % розчином декстрози у 0,45 % або 0,9 % натрію хлориді. Про термін та умови зберігання див. у розділі «Умови зберігання».

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

Пацієнти літнього віку.

Лікування пацієнтів літнього віку, особливо тривале, слід планувати з урахуванням можливості виникнення більш серйозних наслідків застосування кортикостероїдів у старшому віці, зокрема остеопорозу, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, схильності до інфекцій і потоншання шкіри (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Дозу для дітей слід визначати на тих самих підставах, що й для дорослих (див. вище), і коригувати відповідно до ступеня тяжкості стану й клінічної відповіді. Лікування слід обмежити мінімальною дозою, необхідною для досягнення сприятливої відповіді, і якнайкоротшим періодом часу. Якщо після тривалої терапії потрібно припинити застосування лікарського засобу, рекомендується поступово зменшувати дозу, а не припиняти застосування

раптово.

За можливості лікування слід проводити шляхом застосування однієї дози через день.

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

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

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

Передозування.

Симптоми

Не існує клінічного синдрому гострого передозування кортикостероїдами. Повідомлення про гостру токсичність і/або летальні наслідки після передозування кортикостероїдами є поодинокими. У разі передозування специфічного антидоту немає; слід почати підтримувальне й симптоматичне лікування. Хронічне передозування викликає характерні симптоми синдрому Кушинга.

Лікування

Специфічного антидоту на випадок передозування не існує; слід почати симптоматичне підтримувальне лікування.

Метилпреднізолон виводиться шляхом діалізу.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Для метилпреднізолону натрію сукцинату характерні зазначені нижче небажані побічні ефекти. На початку терапії можуть виникати реакції гіперчутливості (див. розділ «Особливості застосування»). Також під час терапії кортикостероїдами можуть виникати серйозні інфекції, включаючи опортуністичні. До інших побічних ефектів належать: судоми, патологічні переломи та компресійні переломи хребта, шлункові виразки з перфорацією або кровотечею, розриви сухожилля, психічні розлади або прояви, синдром Кушинга, синдром відміни стероїдів, артеріальна гіпертензія, міопатія, глаукома, субкапсулярна катаракта, знижена толерантність до глюкози, висип, затримка рідини, біль у животі, нудота, головний біль і запаморочення.

У разі застосування протипоказаних способів уведення, а саме інтратекального й епідурального введення, повідомлялося про такі побічні ефекти: арахноїдит, функціональний розлад шлунково-кишкового тракту/ порушення функції сечового міхура, головний біль, менінгіт, парапарез/параплегія, судоми, сенсорні розлади. Частота цих побічних ефектів невідома.

Інфекції та інвазії: інфекції, 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»).

Порушення з боку імунної системи: реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні й анафілактоїдні реакції).

Ендокринні розлади: синдром Кушинга, пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, синдром відміни стероїдів.

Порушення обміну речовин, метаболізму: метаболічний ацидоз, ліпоматоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, підвищення апетиту (що може призвести до збільшення маси тіла).

Розлади з боку системи кровотворення та лімфатичної системи: лейкоцитоз.

Психічні розлади: афективні розлади (включно з депресивним станом, ейфорією, афективною лабільністю, медикаментозною залежністю, суїцидальними думками), психотичні розлади (включно з манією, маренням, галюцинаціями та шизофренією), психічні порушення, зміна особистості, сплутаність свідомості, тривожність, перепади настрою, неадекватна поведінка, безсоння, дратівливість.

Розлади з боку нервової системи: епідуральний ліпоматоз, підвищений внутрішньочерепний тиск (з набряком диска зорового нерва (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія)), судоми, амнезія, когнітивне порушення, запаморочення, головний біль.

Порушення з боку органів зору: хоріоретинопатія, катаракта, глаукома (з потенційними ураженнями зорового нерва), екзофтальм, розпливчастий зір (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

Порушення з боку серця: застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда.

Повідомлялося про випадки серцевої аритмії, судинного колапсу та/або зупинки серця після швидкого введення великих внутрішньовенних доз метилпреднізолону натрію сукцинату (понад 0,5 г протягом менш ніж 10 хвилин). Повідомлялось 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 повідомлялось про тахікардію.

Судинні розлади: тромботичні явища, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, припливи.

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:

тромбоемболія легеневої артерії, гикавка.

Шлунково-кишкові розлади: пептична виразка (з ризиком перфорації та кровотечі), перфорація кишечнику, шлункова кровотеча, панкреатит, виразковий езофагіт, езофагіт, здуття живота, біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання.

Розлади з боку гепатобіліарної системи: гепатит (повідомлялося при внутрішньовенному застосуванні), підвищення рівня ферментів печінки у сироватці крові (наприклад: АЛТ, АСТ).

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини: ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, екхімоз, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіпопігментація шкіри. Повторні підшкірні ін'єкції можуть призвести до локальної атрофії шкіри в місці введення.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: м'язова слабкість, міалгія, міопатія, м'язова атрофія, остеопороз, остеонекроз, патологічний перелом, нейропатична артропатія, артралгія, затримка росту.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: порушення менструального циклу.

Загальні розлади і зміни у місці введення: периферичні набряки, порушення загоєння ран, втомлюваність, загальне нездужання, реакції в місці введення.

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

Травми, отруєння та ускладнення після процедур: компресійні переломи хребта, розрив сухожилля.

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.

Діти

Очікується, що частота, тип і ступінь тяжкості побічних реакцій у дітей будуть такими самими, як і в дорослих.

У дітей, які отримують тривалу терапію глюкокортикоїдами, можлива затримка росту (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності.

Для препарату Солу-Медрол 40 мг та 125 мг – 2 роки.

Для препарату Солу-Медрол 500 мг та 1000 мг – 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Для препарату Солу-Медрол 40 мг:

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Для препарату Солу-Медрол 125 мг:

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Для препарату Солу-Медрол 500 мг та 1000 мг:

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Після відновлення розчинником (для препарату Солу-Медрол 40 мг)

Продемонстровано хімічну й фізичну стабільність відновленого препарату протягом 48 годин за температури від 2 до 8 °С. Препарат слід використати негайно в разі зберігання за температури до 25 °С.

Після відновлення розчинником (для препарату Солу-Медрол 125 мг, 500 мг та 1000 мг)

Продемонстровано хімічну й фізичну стабільність відновленого препарату під час використання протягом 12 годин за температури не вище 25 °С.

Після відновлення розчинником і подальшого розведення для інфузії (для препарату Солу-Медрол 40 мг)

Продемонстровано хімічну й фізичну стабільність відновленого препарату та в подальшому розведенного для інфузії протягом 24 годин за температури від 2 до 8 °С. Препарат слід використати протягом 3 годин в разі зберігання за температури від 20 до 25 °С.

Після відновлення розчинником і подальшого розведення для інфузії (для препарату Солу-Медрол 125 мг, 500 мг та 1000 мг)

Готовий розчин слід використати протягом 3 годин після відновлення в разі зберігання за температури від 20 до 25 °С або протягом 24 годин після відновлення в разі зберігання за температури від 2 до 8 °С.

З міркувань мікробіологічної чистоти препарат слід використати негайно, якщо метод відкриття, відновлення та розведення не унеможливлює ризик мікробного забруднення. Якщо препарат не використаний негайно, за час і умови зберігання під час використання відповідає користувач.

Несумісність.

Сумісність та стабільність розчинів метилпреднізолону натрію сукцинату для внутрішньовенного введення та їхніх сумішей з іншими внутрішньовенними лікарськими засобами залежить від pH суміші, концентрації, часу, температури та власне здатності метилпреднізолону розчинятися. Тому для уникнення проблем із сумісністю та стабільністю рекомендується, якщо це можливо, вводити розчини метилпреднізолону натрію сукцинату окремо від інших лікарських засобів як внутрішньовенну болюсну ін'єкцію або через систему для внутрішньовенного введення, або за допомогою системи «piggy-back».

Упаковка.

По 40 мг порошку та 1 мл розчинника у флаконі типу Act-O-Vial (двоємнісний флакон). По 1 флакону в картонній коробці.

По 125 мг порошку та 2 мл розчинника у флаконі типу Act-O-Vial (двоємнісний флакон). По 1 флакону в картонній коробці.

По 500 мг порошку у флаконі та 7,8 мл розчинника у флаконі. Порошок та розчинник у картонній коробці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія.