

# Солу-медрол

**Склад:***Діюча*

methylprednisolone;

*речовина:*

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

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

*Допоміжні речовини:*

для дозування 40мг - натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат безводний; лактоза, моногідрат; розчинник для

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

*розчинник для дозування 500мг та 1000мг:* спирт бензиловий (9мг/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 40мг та 125мг: прозорий безбарвний розчин;

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

**Фармакотерапевтична група:**

Кортикостероїди для системного застосування.

Код АТС Н02А В04.

**Фармакологічні властивості:**

Цей лікарський засіб є ін'єкційною формою метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить, зокрема, для лікування

патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію.

#### *Фармакодинаміка.*

Глюкокортикоїди проникають через клітинну мембрану за допомогою дифузії та утворюють комплекси зі специфічними рецепторами 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 4мг виявляє такий самий глюкокортикостероїдний (протизапальний) ефект, як 20мг гідрокортизону. Метилпреднізолон демонструє лише мінімальний мінералокортикоїдний ефект (200мг метилпреднізолону відповідає 1мг дезоксикортикостерону).

#### *Вплив на метаболізм вуглеводів та білків.*

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

#### *Вплив на метаболізм жирів.*

Глюкокортикоїди чинять ліполітичну дію, що поширюється переважно на кінцівки. Вони також чинять ліпогенетичну дію, яка найбільше проявляється в

ділянці грудної клітки, шиї та голови. Все це призводить до перерозподілу жирових відкладень.

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

#### *Фармакокінетика.*

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

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

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

*Клінічні характеристики.*

***Показання:***

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

*Протизапальне лікування:*

Ревматичні захворювання.

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

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

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

- системний червоний вовчак (та вовчаковий нефрит);
- гострий ревматичний кардит;
- системний дерматоміозит (поліміозит);
- вузликосий періартеріт;
- 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;- atopічний дерматит;
- сироваткова хвороба;
- сезонний або цілорічний алергічний риніт;
- реакції гіперчутливості до лікарських засобів;
- кропив'янка;
- гострий неінфекційний набряк гортані (лікарським засобом першоговибору 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 променевої 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 злякисного новоутворення.

*Ендокринні розлади.*

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

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

- Лікування шоків станів: шок внаслідок недостатності кори надниркових залоз або шок, який не відповідає на традиційне лікування, у разі підтвердженої або ймовірної недостатності кори надниркових залоз (загалом препаратом вибору є гідрокортизон). Якщо мінералокортикоїдні ефекти є небажаними, перевага може віддаватися метилпреднізолону.

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

- Вроджена гіперплазія надниркових залоз.

- Негнійний тиреоїдит.

- Гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісним новоутворенням.

### ***Протипоказання:***

Системні грибкові інфекції.

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

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

### ***Відносні протипоказання.***

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

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

Бажані взаємодії.

- Профілактика нудоти та блювання, пов'язаних з хіміотерапією раку.

- Легка або помірна еметогенна хіміотерапія.



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

- Високоеметогенна хіміотерапія.

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

- Метилпреднізолон застосовують одночасно з відповідноюпротитуберкульозною хіміотерапією при лікуванні фульмінантного або дисемінованого туберкульозу легень та туберкульозного менінгіту з блокадою субарахноїдального простору або загрозою блокади.

- Під час лікування неопластичних захворювань, таких як лейкемія талімфома, метилпреднізолон зазвичай застосовують у комбінації з алкілюючим засобом, антиметаболітом та алкалоїдом барвінку.

Небажані взаємодії.

- Комбінація глюкокортикостероїдів з ульцерогенними препаратами (наприклад саліцилатами та НПЗЗ) підвищує ризик виникнення шлунковокишкових ускладнень.

- Комбінація глюкокортикостероїдів з тіазидними діуретиками підвищує ризик непереносимості глюкози.

- Глюкокортикостероїди можуть підвищувати потребу в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у пацієнтів з цукровим діабетом.

- При проведенні терапії кортикостероїдами пацієнтів не слід вакцинувати проти віспи. Інші процедури імунізації не слід проводити пацієнтам, які приймають кортикостероїди, особливо у високих дозах, через можливу небезпеку неврологічних ускладнень та відсутність відповіді на антитіла.

- Ацетилсаліцилову кислоту слід застосовувати з обережністю одночасно з кортикостероїдами при гіпопротромбінемії. Метилпреднізолон може збільшувати кліренс хронічних високих доз аспірину. Це може призвести до зниження рівня саліцилату в сироватці крові або збільшення ризику токсичності саліцилату після відміни метилпреднізолону.

- Повідомлялося про судоми у разі одночасного застосування метилпреднізолону та циклоспорину. Одночасне застосування цих двох препаратів призводить до взаємного пригнічення метаболізму, підвищується ймовірність судом та інших небажаних явищ, пов'язаних з окремим застосуванням цих препаратів.

- Препарати, що індукують печінкові ферменти (такі як фенобарбітал, фенітоїн та рифампіцин), можуть збільшувати кліренс метилпреднізолону. Для

отримання бажаної відповіді може бути потрібне збільшення дози метилпреднізолону.

– Інгібітори CYP3A4 (такі як макроліди, триазольні антимікотичні засоби та деякі блокатори кальцієвих каналів) можуть інгібувати метаболізм метилпреднізолону і, отже, зменшувати його кліренс. Для того щоб уникнути стероїдної токсичності, дози метилпреднізолону слід титрувати.

– Інгібітори протеази (наприклад ритонавір, індинавір) та активатори фармакокінетики (наприклад кобіцистат) інгібують активність CYP3A4, що призводить до зниження печінкового кліренсу та підвищення концентрації кортикостероїдів у плазмі крові. Може бути потрібна корекція дози кортикостероїдів (див. розділ «Особливості застосування»).

– Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти може бути різним. Повідомлялося як про посилення, так і про зниження ефекту антикоагулянту у разі застосування в комбінації з кортикостероїдами. Отже, параметри коагуляції слід контролювати, щоб досягти бажаного антикоагулянтного ефекту.

#### *Основні випадки несумісності.*

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

#### *Взаємодії, що мають позитивні наслідки.*

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

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

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

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

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

### **Особливості застосування:**

– Особливі групи ризику.

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

· Діти: у дітей, які отримують глюкокортикоїди щоденно протягом тривалого часу по декілька разів на добу, може відмічатися затримка росту. Використання такого режиму можливе лише у разі наявності серйозних показань.

· Пацієнти з цукровим діабетом: прояви латентного діабету або підвищена потреба в інсуліні чи пероральних гіпоглікемічних засобах.

· Пацієнти з артеріальною гіпертензією: загострення артеріальної гіпертензії.

· Пацієнти з психічними симптомами в анамнезі: існуюча емоційна нестабільність або психотичні тенденції можуть загострюватись внаслідок прийому кортикостероїдів.

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

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

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

– Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Цим пацієнтам можна вводити вбиті або інактивовані вакцини; проте відповідь на такі вакцини

може бути зниженою. Будь-які необхідні процедури імунізації можна проводити пацієнтам, які отримують неімуносупресивні дози кортикостероїдів.

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

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

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

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

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

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

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

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

– Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти розвиток гострого панкреатиту.

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

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

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

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

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

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

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

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

– Повідомлялося про загострення феохромоцитом, яке може мати летальний наслідок, після застосування системних кортикостероїдів. Пацієнтам із підозрюваною або підтвердженою феохромоцитомою кортикостероїди можна

застосовувати лише після проведення належної оцінки співвідношення користь/ризик.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Вагітність.*

Деякі дослідження на тваринах показали, що кортикостероїди при введенні під час вагітності у великих дозах можуть спричинити вади розвитку плода. Однак кортикостероїди не спричиняють розвитку вроджених аномалій при застосуванні вагітними жінками. Незважаючи на результати досліджень на тваринах, ризик ураження плода є низьким у разі застосування препарату під час вагітності. 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.

Кортикостероїди легко перетинають плацентарний бар'єр. У деяких ретроспективних дослідженнях спостерігали підвищення частоти народження дітей з низькою масою тіла у матерів, які отримували кортикостероїди. У людей ризик низької маси тіла новонароджених залежить від дози препарату. Цей ризик можна мінімізувати шляхом застосування нижчих доз кортикостероїдів.

Незважаючи на те, що недостатність надниркових залоз 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. Вплив кортикостероїдів на перейми та пологи невідомий.

#### *Годування груддю.*

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

Бензиловий спирт може проникати через плацентарний бар'єр.

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

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

#### **Спосіб застосування та дози:**

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

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

#### *Таблиця 1*

Рекомендовані дози метилпреднізолону натрію сукцинату

Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю

Рекомендована доза становить 30мг/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 злякисного новоутворення

- Хіміотерапія, що спричиняє легкий або помірний еметогенний ефект: введення препарату Солу-Медрол у дозі 250мг 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 250мг внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин з відповідними дозами метоклопраміду або бутирофенону за одну годину до проведення хіміотерапії, а потім - препарат Солу-Медрол у дозі 250мг 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 30мг/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 5,4мг/кг маси тіла на годину протягом 23 годин.

Якщо лікування почали проводити протягом 3-8 годин після травми:

вводять метилпреднізолон у дозі 30мг/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 5,4мг/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 500мг протягом менше 10 хвилин) може призвести до виникнення аритмій, судинного колапсу та зупинки серця.

#### *При інших показаннях*

Початкова доза становить від 10 до 500мг 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 250мг включно потрібно вводити внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хвилин, а дози, які перевищують 250мг, слід вводити протягом принаймні 30 хвилин. Наступні дози можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалами, які залежать від відповіді пацієнта та його клінічного стану. Терапія кортикостероїдами застосовується як допоміжна і не замінює традиційну терапію.

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

*Інструкції щодо застосування препарату у двоємнісному флаконі типу ActO-Vial.*

1. Натискають на пластиковий активатор, щоб розчинник надійшов донизньої 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 (доза до 250 мг включно) та протягом принаймні 30 хвилин (доза, що перевищує 250 мг). Наступні дози можна набирати та вводити аналогічно. Якщо потрібно, лікарський засіб можна вводити у розбавлених розчинах за допомогою змішування відновленого препарату з 5 % розчином декстрози у воді, фізіологічним розчином, 5 % розчином декстрози у 0,45 % або 0,9 % натрію хлориді. Отримані розчини є фізично та хімічно стабільними впродовж 48 годин.

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

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

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

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

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

### ***Передозування:***

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

### ***Побічні реакції:***

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

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

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

Ендокринні розлади: розвиток кушингоїдного стану, супресія гіпофізарноадренкортикальної осі.

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

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

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

Розлади з боку нервової системи: підвищений внутрішньочерепний тиск з набряком диска зорового нерва (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія), судоми, запаморочення.

Порушення з боку органів зору: задня субкапсулярна катаракта, екзофтальм. Хоріоретинопатія, розпливчастий зір - частота невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Тривале застосування глюкокортикоїдів може спричинити розвиток глаукоми, у т.ч. з пошкодженням зорових нервів, і сприяти розвитку вторинних очних інфекцій, спричинених грибами чи вірусами.

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

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

Існують повідомлення про серцеву аритмію та/або судинний колапс, та/або зупинку серця після швидкого введення великих внутрішньовенних доз метилпреднізолону натрію сукцинату (понад 0,5г протягом менш ніж 10хвилин). 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: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, петехії. Тромботичні явища (частота невідома).

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: постійна гикавка під час застосування високих доз кортикостероїдів.

Шлунково-кишкові розлади: пептична виразка з можливістю подальшої перфорації та кровотечі, шлункова кровотеча, панкреатит, езофагіт, перфорація кишечника, блювання.

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

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

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

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: порушення менструального циклу.

Загальні розлади і зміни у місці введення: периферичні набряки, порушення загоєння ран, затримка росту в дітей.

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

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період є важливим заходом. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні препарату. Лікарям пропонується повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції згідно з локальною системою звітності.

### ***Термін придатності:***

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

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

### ***Умови зберігання:***

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

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

### ***Несумісність.***

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

### ***Упаковка:***

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

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

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

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

**Категорія відпуску:** За рецептом.

**Виробник:** Пфайзер, Бельгія

Інструкція препарату представлена виключно з ознайомчою метою. Кваліфіковану допомогу в призначенні Солу-Медролу з метою лікування, його дозування, схему лікування, протипоказання і сумісність з іншими медикаментами, може надати тільки ваш особистий лікар. Пам'ятайте, самолікування небезпечно для вашого здоров'я!