



НД РБ

496 - 2017

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СОЛУ-МЕДРОЛ (SOLU-MEDROL)
(МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН/ METHYLPREDNISOLONE)
(информация для специалистов)**

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Солу-Медрол 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Солу-Медрол 1000 мг (флаконы):

Каждый флакон лиофилизата содержит: *активное вещество*: метилпреднизолон (в форме метилпреднизолоната сукцината натрия) 1000 мг;

Вспомогательные вещества с известным действием - бензиловый спирт: каждый мл восстановленного раствора препарата содержит 9 мг бензинового спирта.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1 «Перечень вспомогательных веществ».

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инъекций

Описание:

Ллиофилизат: белый или почти белый порошок/масса.

Растворитель: прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Глюкокортикостероиды (ГКС) следует назначать исключительно в качестве симптоматического лечения, кроме случаев некоторых эндокринных расстройств, при которых они используются для заместительной терапии.

Противовоспалительное лечение

• Ревматические заболевания

в качестве дополнительной терапии кратковременно (для выведения из острого состояния или при обострении) при:

- Посттравматический остеоартрит
- Синозит при остеоартрите
- Ревматоидный артрит, включая ювенильный ревматоидный артрит (в отдельных случаях может потребоваться поддерживающая терапия низкими дозами),
- Острый и подострый бурсит
- Эпикондилит
- Острый неспецифический тендосиновит
- Острый подагрический артрит
- Псориатический артрит
- Анкилозирующий спондилит.

496 - 2017

- *Коллагенозы (иммунокомплексные болезни)*

В период обострения или в отдельных случаях в качестве поддерживающей терапии:

- Системная красная волчанка (и волчаночный нефрит),
- Острый ревмокардит
- Системный дерматомиозит (полимиозит)
- Узелковый полиартериит
- Синдром Гудпасчера.



- *Кожные болезни:*

- Пузырчатка
- Тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона)
- Эксфолиативный дерматит
- Тяжелый псориаз
- Герпетический буллезный дерматит
- Тяжелый себорейный дерматит
- Тяжелый псориаз
- Грибовидный микоз
- Крапивница.

- *Аллергические состояния*

Контроль тяжелых или инвалидизирующих состояний, при которых неэффективна обычная терапия:

- Бронхиальная астма.
- Контактный дерматит
- Атопический дерматит
- Сывороточная болезнь
- Реакции повышенной чувствительности к лекарственным средствам
- Посттрансфузионные реакции типа крапивницы
- Острый неинфекционный отек гортани (эпинефрин является препаратом первого выбора).

- *Глазные болезни*

Тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные процессы с поражением глаз, такие как:

- Глазная форма Herpes zoster
- Ирит и иридоциклит
- Хориоретинит
- Диффузный задний увеит и хориоидит
- Неврит зрительного нерва
- Симпатическая офтальмия.

- *Заболевания желудочно-кишечного тракта*

С целью выведения пациента из критического состояния:

- Язвенный колит (системная терапия)
- Регионарный энтерит (системная терапия).

- *Болезни дыхательных путей:*

- Легочный саркоидоз
- Бериллиоз
- Молниеносный или диссеминированный туберкулез легких в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией
- Синдром Леффлера, не поддающийся терапии другими средствами
- Аспирационный пневмонит.

- *Отечный синдром*

Для стимуляции диуреза или достижения ремиссии протеинурии у больных с нефротическим синдромом без уремии; при нефротическом синдроме идиопатического типа или вызванного красной волчанкой.

Иммуносупрессивная терапия

- Трансплантация органов

Лечение гематологических и онкологических заболеваний

- *Гематологические заболевания:*
 - Приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия
 - Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых (только внутривенное (в/в) введение; внутримышечное (в/м) введение противопоказано)
 - Вторичная тромбоцитопения у взрослых
 - Эритробластопения (эритроцитарная анемия)
 - Врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.
- *Онкологические заболевания*
В качестве паллиативной терапии при:
 - Лейкозы и лимфомы у взрослых
 - Острые лейкозы у детей.

Прочие

- Нервная система
 - Отек головного мозга, обусловленный опухолью первичной или метастатической, и/или связанный с хирургической или лучевой терапией
 - Обострения рассеянного склероза
 - Острые травматические повреждения спинного мозга. Лечение следует начинать в первые 8 часов после происшедшей травмы.
- Туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе блока (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией)
- Трихинеллез с поражением нервной системы или миокарда
- Профилактика тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией по поводу онкологических заболеваний.

Эндокринные заболевания

- Первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников
- Острая недостаточность коры надпочечников
Для этих показаний препаратами выбора являются гидрокортизон или кортизон. В определенных обстоятельствах могут использоваться синтетические аналоги при условии сочетания с минералокортикоидами.
- Лечение шоковых состояний: шок в результате надпочечниковой недостаточности или шок, не отвечающий на традиционное лечение, в случае подтвержденной или предполагаемой недостаточности коры надпочечников (в целом, гидрокортизон является препаратом выбора. Если эффекты минералокортикоидов нежелательны, предпочтительно выбрать метилпреднизолон).
- В предоперационном периоде и в случае тяжелой травмы или тяжелого заболевания, у пациентов с установленной или подозреваемой недостаточностью коры надпочечников,
- Врожденная гиперплазия надпочечников
- Негнойный тиреоидит
- Гиперкальциемия, ассоциированная со злокачественным онкологическим заболеванием (раком).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Данные по рекомендуемым дозировкам приведены в таблице ниже.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы метилпреднизолона натрия сукцината.

Показания	Способ применения
Адъювантная терапия при угрожающих жизни состояниях	Рекомендованная доза составляет 30 мг/кг в/в вводится в течение не менее 30 минут. Введение этой дозы можно повторять в медицинском учреждении каждые 4-6 ч в течение 48 ч в зависимости от клинической необходимости (см. раздел 4.4 « <i>Особые указания и меры предосторожности при применении</i> »).
«Пульс-терапия» в случае очень тяжелого обострения и/или при отсутствии эффекта от стандартной терапии с использованием противовоспалительных нестероидных средств, солей золота и пенициллина	Рекомендуемые схемы лечения: – Ревматоидный артрит: – 1 г в день в/в 1, 2, 3 или 4 дня или – 1 г в месяц в/в в течение 6 месяцев Так как высокие дозы кортикостероидов могут привести к аритмии, поэтому лечение следует проводить только в условиях стационаров при наличии электрокардиографа и дефибриллятора. Препарат следует вводить в течение не менее 30 минут. Терапия может повторяться в случае, если улучшение не наступает после одной недели лечения и если требует состояние больного.
Предотвращение тошноты и рвоты, связанных с проведением химиотерапии по поводу злокачественных онкологических заболеваний	Рекомендуемые схемы лечения: – При применении химиотерапии со слабым или умеренным рвотным действием: Солу-Медрол 250 мг в/в вводится в течение не менее 5 минут, за 1 час до начала химиотерапии, в начале химиотерапии, а также после ее окончания. Для усиления эффекта вместе с первой дозой препарата Солу-Медрол также можно использовать хлорфенотиазин. – При применении химиотерапии с выраженным рвотным действием: Солу-Медрол 250 мг в/в вводится в течение не менее 5 минут вместе с соответствующей дозой метоклопрамида или бутирофенона за 1 час до начала химиотерапии, затем повторно Солу-Медрол 250 мг в/в вводится в начале химиотерапии, а также после ее окончания.
Острая травма спинного мозга	Лечение должно быть начато в течение 8 часов после травмы. <u>Для пациентов, лечение которых начато в течение 3 часов после травмы:</u> в/в болюсное введение метилпреднизолона 30 мг/кг в течение 15 минут под постоянным медицинским наблюдением. Затем следует перерыв в течение 45 минут, и затем проводят непрерывную в/в инфузию в дозе 5,4 мг/кг/ч в течение 23 ч. <u>Для пациентов, лечение которых начато через 3-8 часов после травмы:</u> в/в болюсное введение метилпреднизолона 30 мг/кг в течение 15 минут под постоянным медицинским наблюдением.

	Затем следует перерыв в течение 45 минут, после чего проводят непрерывную в/в инфузию в дозе 5,4 мг/кг/ч в течение 47 ч. При использовании инфузионного насоса желательно осуществлять введение в область, отличную от места в/в болюсной инъекции. <u>Рекомендованная скорость в/в болюсного введения метилпреднизолона может применяться только для лечения по данному показанию</u> при условии проведения ЭКГ-мониторинга и при наличии дефибриллятора. Использование высоких доз метилпреднизолона в виде в/в болюсной инъекции (дозы более 500 мг менее чем за 10 минут) может стать причиной развития аритмий, сосудистого коллапса и остановки сердца.
Терапия по другим показаниям	Начальная доза может составлять от 10 до 500 мг в/в в зависимости от клинического состояния. Более высокие дозы могут потребоваться для краткосрочной терапии острых тяжелых состояний, таких как бронхиальная астма, сывороточная болезнь, посттрансфузионные реакции типа крапивницы и обострение рассеянного склероза. Начальные дозы включительно до 250 мг должны вводиться в/в в течение минимум 5 минут, дозы, превышающие 250 мг, - минимум 30 минут. Последующие дозы могут вводиться в/в или в/м с интервалом, определяемым ответом пациента на лечение и его клиническим состоянием. Терапия кортикостероидами является дополнением к традиционной терапии, а не ее заменой.

Необходимо постепенное снижение дозы или постепенная отмена препарата при введении его дольше нескольких дней. При возникновении периода спонтанной ремиссии хронического заболевания лечение должно быть прекращено.

В случае длительной терапии следует проводить регулярно рутинные лабораторные исследования, такие как анализ мочи, уровень сахара в крови через 2 ч после приема пищи, определение артериального давления, массы тела, рентгенологическое исследование грудной клетки. Пациентам с язвенной болезнью в анамнезе или с выраженной диспепсией желательно проводить рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ.

Прекращение постоянного лечения рекомендуется проводить под медицинским наблюдением.

Растворы для в/в и в/м введения должны быть приготовлены в соответствии с указанными ниже инструкциями.

Дети

При применении у детей доза препарата должна основываться на принципах дозирования у взрослых (см. выше) и корректироваться в зависимости от тяжести состояния и клинического ответа. Лечение должно быть ограничено минимальной дозировкой, необходимой для достижения благоприятного ответа и для самого короткого периода времени. При необходимости отмены приема препарата после длительной терапии, рекомендуется постепенное снижение дозы, а не внезапное прекращение лечения.

Если возможно, лечение следует проводить в режиме один раз в сутки через день в течение нескольких дней (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

ПРИМЕЧАНИЕ: некоторые препараты метилпреднизолона натрия сукцината содержат бензиловый спирт (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» «Дети»).

Пациенты пожилого возраста

Лечение пожилых пациентов, особенно если оно длительное, следует планировать с учетом потенциальных более серьезных последствий применения кортикостероидов в пожилом возрасте, в частности остеопороза, диабета, гипертонии, подверженности инфекциям и истончения кожи (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Способ применения

Раствор метилпреднизолона натрия сукцината может быть введен в виде в/в или в/м инъекции или в виде в/в инфузии. В/в инъекция более предпочтительна в случае начала терапии при острых состояниях.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метилпреднизолону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 «Перечень вспомогательных веществ».
- Пациенты с системными грибковыми инфекциями.
- Интратекальный путь введения.
- Эпидуральный путь введения.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Иммунодепрессивные эффекты/повышенная восприимчивость к инфекциям

ГКС могут повысить восприимчивость к инфекциям, могут маскировать симптомы некоторых инфекций, кроме того, могут развиваться новые инфекции на фоне применения ГКС. При применении ГКС возможно снижение устойчивости к инфекциям, а также снижается способность организма к локализации инфекционного процесса. Развитие инфекций, вызываемых различными патогенными организмами, такими как вирусы, бактерии, грибы, простейшие или гельминты, которые локализуются в любых частях организма человека, может быть связано с применением ГКС, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами, воздействующими на клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет или на функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут быть умеренно тяжелыми, тяжелыми, а также иметь летальный исход. Чем более высокие дозы ГКС применяются, тем выше вероятность развития инфекционных осложнений.

Пациенты, получающие иммунодепрессивные препараты, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые люди. Ветряная оспа и корь, например, могут иметь более серьезное течение или даже смертельный исход у неиммунизированных детей или взрослых, получающих лечение кортикостероидами.

Пациентам, получающим лечение ГКС в дозах, оказывающих иммунодепрессивное действие, не рекомендуется введение живых или живых аттенуированных вакцин. Возможно введение неживых или инактивированных и биогенетических вакцин, пациентам, получающим лечение ГКС в дозах, оказывающих иммунодепрессивное действие, однако терапевтическая реакция на введение таких вакцин может быть снижена или даже отсутствовать. Пациентам, получающим лечение ГКС в дозах, не оказывающих иммунодепрессивного действия, по соответствующим показаниям может проводиться иммунизация.

Пациенты, получающие лечение кортикостероидами, не могут быть вакцинированы против натуральной оспы. Пациентам, получающим кортикостероидную терапию, особенно при применении высоких доз, следует избегать других прививок из-за возможных неврологических осложнений и измененного иммунного ответа.

Использование кортикостероидов при активном туберкулезе следует ограничить случаями молниеносного или диссеминированного туберкулеза, когда ГКС применяются для лечения заболевания в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией.

Если ГКС назначают пациентам с латентным туберкулезом или с положительными туберкулиновыми пробами, то лечение следует проводить под строгим врачебным контролем, поскольку возможна реактивация заболевания. Во время длительной терапии препаратом такие пациенты должны получать соответствующее профилактическое лечение. Были получены сообщения о развитии саркомы Капоши у пациентов, получающих лечение кортикостероидами. Прекращение применения кортикостероидов может привести к клинической ремиссии.

До конца не ясна роль кортикостероидов в развитии септического шока. В ранних исследованиях, были получены сообщения как о полезных, так и о негативных эффектах. В последнее время было высказано предположение, что дополнительное назначение кортикостероидов полезно у пациентов с диагностированным септическим шоком, у которых наблюдается надпочечниковая недостаточность. Однако их обязательное применение при септическом шоке не рекомендуется. Систематический обзор коротких курсов кортикостероидов с применением высоких доз не подтвердил их применение. Тем не менее, мета-анализы и один обзор литературных данных показывают, что более длительные курсы (5–11 дней) низких доз кортикостероидов могут снизить смертность, особенно у пациентов с вазопрессор-зависимым септическим шоком.

Влияние на иммунную систему

Могут развиваться аллергические реакции.

Поскольку у пациентов, получающих парентеральную терапию ГКС, в редких случаях возможно развитие кожных реакций и анафилактических/анафилactoидных реакций, перед введением препарата следует предпринимать соответствующие профилактические мероприятия, особенно, если у данного больного в анамнезе отмечались аллергические реакции на какие-либо лекарственные препараты.

Влияние на эндокринную систему

Пациентам, получающим кортикостероиды, подвергающимся непривычному стрессу, может потребоваться повышенная доза быстро действующих кортикостероидов до, во время и после стрессовой ситуации.

Фармакологические дозы ГКС, применяемые в течение длительного периода, могут приводить к подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы (вторичная надпочечниковая недостаточность). Степень и продолжительность надпочечниковой недостаточности варьируют среди пациентов и зависят от дозы, частоты, времени введения и продолжительности терапии ГКС. Этот эффект может быть сведен к минимуму с помощью терапии «через день».

Кроме того, острая надпочечниковая недостаточность с летальным исходом может возникнуть при внезапном прекращении применения ГКС.

Развитие медикаментозной надпочечниковой недостаточности может быть минимизировано за счет постепенного снижения дозы препарата. Этот тип относительной недостаточности может наблюдаться в течение нескольких месяцев после окончания лечения, поэтому в любых стрессовых ситуациях в этот период следует вновь назначить терапию гормонами.

Синдром отмены стероидов, по-видимому, не связанный с недостаточностью коры надпочечников, также может возникнуть после резкого прекращения приема ГКС. Этот синдром включает такие симптомы, как анорексия, тошнота, рвота, летаргия, головная боль, лихорадка, боль в суставах, шелушение, миалгия, потеря веса и/или гипотензия. Считается, что эти эффекты обусловлены резким изменением концентрации ГКС, а не низким уровнем кортикостероидов.

Поскольку ГКС могут вызывать или обострять синдром Кушинга, следует избегать их применения у пациентов с данным синдромом.

Действие кортикостероидов усиливается у больных с гипотиреозом.

Метаболизм и питание

Кортикостероиды, в том числе метилпреднизолон, могут повышать уровень глюкозы в крови, усугублять течение уже существующего диабета и предрасполагать к развитию сахарного диабета у пациентов, получающих длительную терапию кортикостероидами. Эти пациенты должны лечиться под тщательным медицинским наблюдением и в течение как можно более короткого периода времени.

Психиатрические эффекты

Психические расстройства, начиная от эйфории, бессонницы, перепадов настроения, изменений личности и тяжелой депрессии до откровенных психотических симптомов, могут появляться во время лечения кортикостероидами. Существующая эмоциональная нестабильность или психотические тенденции могут также усугубляться кортикостероидами.

Потенциально серьезные нежелательные психические реакции могут возникнуть при применении системных стероидов. Симптомы обычно появляются в течение нескольких дней или недель после начала лечения. Большинство реакций прекращается после снижения дозы или отмены препарата, хотя может потребоваться специфическое лечение. Сообщалось о психологических эффектах после отмены кортикостероидов, частота которых неизвестна. Пациентам/лицам, осуществляющим уход, следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если у пациента развиваются психологические симптомы, особенно при подозрении на наличие подавленного настроения или суицидальных мыслей. Пациенты/лица, осуществляющие уход, должны быть предупреждены о возможных психических расстройствах, которые могут возникнуть либо во время, либо сразу после снижения дозы/отмены системных стероидов.

Влияние на нервную систему

Кортикостероиды следует применять с осторожностью у пациентов с эпилептическими расстройствами.

Кортикостероиды следует применять с осторожностью у пациентов с миастенией Гравис (см. замечания по миопатии в разделе «Влияние на скелетно-мышечную систему» ниже).

Хотя контролируемые клинические испытания показали, что кортикостероиды эффективны в ускорении разрешения острых эпизодов рассеянного склероза, они не показывают, что кортикостероиды влияют на конечный результат или естественный анамнез заболевания.

Исследования показывают, что для достижения значительного эффекта необходимы относительно высокие дозы кортикостероидов.

Сообщалось о серьезных побочных эффектах, связанных с интратекальным/эпидуральным путями введения (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»).

Имеются сообщения об эпидуральном липоматозе у пациентов, получавших кортикостероиды, как правило, при длительном применении в высоких дозах.

Влияние на органы зрения

Кортикостероиды должны использоваться с осторожностью у пациентов с поражением глаз, вызванным вирусом простого герпеса, вследствие возможной перфорации роговицы.

Длительное применение кортикостероидов может вызвать заднюю субкапсулярную катаракту и нуклеарную катаракту (особенно у детей), экзофтальм или повышение внутриглазного давления, что может привести к глаукоме с возможным повреждением зрительных нервов. Глюкокортикоиды также могут способствовать появлению вторичных грибковых или вирусных инфекций глаз.

При системном и местном применении кортикостероидов могут наблюдаться нарушения зрения. Если у пациента появляются такие симптомы, как нечеткость зрения или другие нарушения зрения, следует направить пациента к офтальмологу для оценки возможных причин, среди которых могут быть катаракта, глаукома или редкие заболевания, такие как центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХР), наблюдаемые после использования системных и местных кортикостероидов.

Терапия кортикостероидами была связана с центральной серозной хориоретинопатией, которая может привести к отслойке сетчатки.

Влияние на сердце

Побочные эффекты глюкокортикоидов на сердечно-сосудистую систему, такие как дислипидемия и артериальная гипертензия, могут повышать предрасположенность пациентов, находящихся на лечении, имеющих другие сердечно-сосудистыми факторами риска, к дополнительным сердечно-сосудистым эффектам в случае длительного лечения высокими дозами. Таким образом, кортикостероиды следует применять с осторожностью у данных пациентов. Следует обращать внимание на изменения в степени риска и при необходимости проводить дополнительный мониторинг сердечно-сосудистой деятельности. Низкая доза и применение препарата через день могут снизить частоту осложнений.

Имеются сообщения о сердечных аритмиях, и/или коллапсе кровообращения, и/или остановке сердца после быстрого введения высоких внутривенных доз метилпреднизолон натрия сукцината (введено более 0,5 г в течение менее 10 минут). Брадикардия была зарегистрирована во время или после введения высоких доз метилпреднизолон натрия сукцината и может быть не связана со скоростью или продолжительностью инфузии.

В случаях застойной сердечной недостаточности, системные кортикостероиды следует применять с осторожностью, и только при крайней необходимости.

Влияние на сосудистую систему

Сообщалось о случаях тромбозов, включая венозную тромбоэмболию, при применении кортикостероидов. Поэтому кортикостероиды следует применять с осторожностью у пациентов, страдающих или имеющих предрасположенность к тромбоэмболическим осложнениям.

Стероиды следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией, так как риск развития повышенной артериальной гипертензии в дальнейшем повышается. Эти пациенты должны лечиться под тщательным медицинским наблюдением и в течение как можно более короткого периода времени.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Высокие дозы кортикостероидов могут вызывать острый панкреатит.

Не существует единого мнения относительно участия кортикостероидов как таковых в возникновении пептических язв, встречающихся во время терапии; однако глюкокортикоидная терапия может маскировать симптомы пептической язвы, и перфорация или кровотечение могут происходить без значительной боли.

Терапия кортикостероидами может маскировать перитонит или другие признаки или симптомы, связанные с желудочно-кишечными расстройствами, такие как перфорация, обструкция или панкреатит. В сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) повышается риск развития язв желудочно-кишечного тракта.

ГКС с осторожностью следует использовать при неспецифическом язвенном колите, если существует угроза перфорации, развития абсцесса или другой гнойной инфекции, а также при дивертикулите; при наличии свежих кишечных анастомозов; при активной или латентной пептической язве.

Влияние на гепатобилиарную систему

Влияние на гепатобилиарную систему: лекарственно-индуцированное поражение печени, включая острый гепатит или повышение активности ферментов печени может быть результатом в/в циклической пульс-терапии метилпреднизолоном (обычно в начальной дозе ≥ 1 г/сут). Отмечались редкие случаи развития гепатотоксичности. Первые признаки острого гепатита могут развиваться через несколько недель и более. В большинстве случаев прекращение данного нежелательного явления отмечалось после отмены терапии. В связи с этим необходим соответствующий медицинский мониторинг состояния пациента.

Высокие дозы кортикостероидов могут вызвать острый панкреатит.

Влияние глюкокортикоидов более значительно в случаях цирроза печени.

Влияние на скелетно-мышечную систему

Случаи острой миопатии отмечались при применении высоких доз ГКС, обычно у больных с нарушенной нервно-мышечной передачей (например, при миастении), или у больных, одновременно получающих лечение антихолинэргическими препаратами, такими как периферические миорелаксанты (например, панкуроний). Данная острая миопатия носит генерализованный характер, может поражать мышцы глаза и дыхательной системы, приводить к развитию тетрапареза. Возможно повышение уровня креатинкиназы. После отмены ГКС улучшение или выздоровление может произойти через недели или через несколько лет.

Остеопороз является частым, но редко диагностируемым побочным эффектом, связанным с длительным применением высоких доз глюкокортикоидов.

Влияние на почечную и мочевыделительную систему

Кортикостероиды следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с системным склерозом, поскольку при применении кортикостероидов, включая метилпреднизолон, наблюдается повышенная частота возникновения почечного криза при склеродермии.

Лабораторные и инструментальные данные

Средние и высокие дозы гидрокортизона или кортизона могут вызвать повышение артериального давления, задержку соли и воды, а также повышенную экскрецию калия. Данные эффекты менее вероятны при использовании синтетических производных, за исключением тех случаев, когда они используются в высоких дозах. Диетическое ограничение соли и дополнительные прием препаратов калия могут быть необходимы. Все кортикостероиды увеличивают экскрецию кальция.

Необходимо учитывать терапию кортикостероидами при интерпретации ряда биологических тестов и параметров (например, кожных проб, уровней гормонов щитовидной железы).

Травмы, отравления и осложнения, связанные с процедурами

Метилпреднизолон натрия сукцинат не показан и не должен применяться для терапии травматического повреждения головного мозга. Результаты мультицентрового исследования показали повышенную смертность в течение 2 недель и 6 месяцев после травмы у пациентов, получавших метилпреднизолон натрия сукцинат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (относительный риск 1,18). Причинная связь с лечением метилпреднизолон натрия сукцинатом не установлена.

Следует избегать введения препарата в дельтовидную мышцу в связи с высокой вероятностью развития атрофии подкожной клетчатки.

Другое

Поскольку осложнения при лечении глюкокортикоидами зависят от дозы и продолжительности лечения, метода введения, частоты и длительности приема (ежедневно или через день), решение должно приниматься в каждом отдельном случае с учетом пользы и риска.

Для контроля состояния следует использовать наименьшую возможную дозу кортикостероидов, а при возможном снижении дозы снижение должно быть постепенным.

Продолжительность лечения в целом должна быть как можно короче. При длительном лечении рекомендуется медицинское наблюдение (см. также раздел 4.2 «*Режим дозирования и способ применения*»). Постепенное прекращение длительного лечения также должно осуществляться под медицинским наблюдением (постепенная отмена, оценка функции коры надпочечников). Наиболее важными симптомами надпочечниковой недостаточности являются астения, ортостатическая гипотензия и депрессия.

Ацетилсалициловую кислоту и НПВП следует применять с осторожностью в сочетании с кортикостероидами.

После применения системных кортикостероидов регистрировались случаи кризов, вызванных феохромоцитомой, иногда с летальным исходом. У пациентов с подозреваемой или подтвержденной феохромоцитомой кортикостероиды следует применять только после проведения надлежащей оценки соотношения между пользой и риском.

Совместный прием ингибиторов СYP3A, в том числе с препаратами, содержащими кобицистат, вероятно, приведет к увеличению риска системных побочных эффектов. Совместного приема этих препаратов следует избегать за исключением тех случаев, когда

польза перевешивает риск системных побочных эффектов кортикостероидов, в случае чего требуется медицинское наблюдение за пациентами на предмет развития системных побочных эффектов кортикостероидов (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

В пострегистрационный период сообщалось о случаях развития синдрома лизиса опухоли (СЛО) у пациентов со злокачественными новообразованиями, включая гематологические злокачественные новообразования и солидные опухоли, после применения системных кортикостероидов в режиме монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами. Следует особенно внимательно наблюдать за состоянием пациентов с высоким риском развития СЛО, таких как пациенты с опухолями с быстрой пролиферацией, высокой опухолевой нагрузкой и высокой чувствительностью к цитотоксическим веществам, и предпринимать соответствующие меры предосторожности.

Пациенты детского возраста

Препарат Солу-Медрол содержит бензиловый спирт. Восстановленный раствор препарата Солу-Медрол (за исключением восстановленного раствора препарата Солу-Медрол S.A.B.) содержит 9 мг/мл бензинового спирта. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции. Внутривенное введение бензинового спирта связано с серьезными побочными явлениями и летальным исходом у младенцев («синдром удушья»). Минимальное количество бензинового спирта, способное вызвать токсическую реакцию, неизвестно. Бензиловый спирт нельзя применять у новорожденных в возрасте до 4 недель, кроме тех случаев, когда это рекомендовано врачом. В связи с повышенным риском накопления у маленьких детей, бензиловый спирт нельзя использовать более одной недели у маленьких детей младше 3 лет, кроме тех случаев, когда это рекомендовано врачом или фармацевтом. Большие объемы следует использовать с осторожностью и только в случае необходимости, особенно у беременных или кормящих женщин, или у лиц с нарушениями функции печени или почек из-за риска накопления и токсичности (метаболический ацидоз).

При продолжительном лечении кортикостероидами детей и подростков необходимо осуществлять тщательный контроль за их ростом и развитием. У детей, получающих длительную, ежедневную, разделенную на два приема, глюкокортикоидную терапию, может подавляться рост, и этот режим должен быть ограничен самыми неотложными показаниями. Терапия глюкокортикоидами в режиме через день обычно позволяет избежать или свести к минимуму этот побочный эффект.

Младенцы и дети, получающие кортикостероиды в течение длительного времени, подвергаются особому риску повышения внутричерепного давления.

Высокие дозы кортикостероидов могут вызвать панкреатит у детей.

Случаи транзиторной гипертрофии миокарда были зарегистрированы у недоношенных новорожденных, получавших кортикостероидную терапию при заболеваниях легких.

Дети должны проходить терапию под тщательным медицинским наблюдением и в течение как можно более короткого периода времени.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метилпреднизолон является субстратом цитохрома P450 (CYP) и в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4. CYP3A4 является доминирующим изоферментом наиболее распространенного подсемейства CYP в печени взрослых людей. Он катализирует 6 β -гидроксилирование стероидов, которое является важнейшей стадией метаболической

фазы I для эндогенных и синтетических кортикостероидов. Многие другие соединения также являются субстратами изофермента CYP3A4, некоторые из которых (наряду с другими лекарственными средствами), как было показано, изменяют метаболизм глюкокортикоидов за счет индукции (активации) или угнетения изофермента CYP3A4.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 – лекарственные средства, которые угнетают активность изофермента CYP3A4, обычно снижают печеночный клиренс и повышают концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, которые являются субстратами изофермента CYP3A4, таких как, метилпреднизолон. В случае присутствия ингибитора изофермента CYP3A4, чтобы избежать явлений стероидной токсичности, следует титровать дозу метилпреднизолона.

Индукторы изофермента CYP3A4 - лекарственные средства, которые индуцируют активность изофермента CYP3A4, обычно снижают печеночный клиренс препаратов, которые являются субстратами CYP3A4, таких как метилпреднизолон. Это проявляется снижением концентрации метилпреднизолона в плазме крови. Одновременное применение может потребовать повышения дозы метилпреднизолона для достижения желаемого эффекта.

Субстраты изофермента CYP3A4 - в присутствии другого субстрата изофермента CYP3A4 печеночный клиренс метилпреднизолона может меняться, что может потребовать соответствующей коррекции дозы метилпреднизолона. Существует вероятность того, что побочные явления, проявляющиеся при применении препаратов в виде монотерапии, могут возникать чаще при одновременном применении препаратов.

Эффекты, не опосредованные изоферментом CYP3A4 - другие лекарственные взаимодействия и эффекты, связанные с применением метилпреднизолона описаны в таблице ниже.

В таблице приведены перечень и описание наиболее распространенных и/или имеющих важное клиническое значение взаимодействий лекарственных средств и эффектов, связанных с применением метилпреднизолона.

Важные взаимодействия/эффекты при совместном применении метилпреднизолона с другими лекарственными средствами или веществами

<i>Класс или тип лекарственного средства - лекарственное средство или вещество</i>	<i>Взаимодействие/эффект</i>
Антибактериальные препараты - изониазид	Ингибитор изофермента CYP3A4. Кроме того, существует вероятность увеличения метилпреднизолоном степени ацетилирования и клиренса изониазида.
Антибиотик, противотуберкулезный - РИФАМПИЦИН	Индуктор изофермента CYP3A4.
Пероральные антикоагулянты	Метилпреднизолон оказывает разнообразное влияние на действие пероральных антикоагулянтов. Сообщается как об усилении, так и об уменьшении эффекта антикоагулянтов, принимаемых одновременно с кортикостероидами. Для поддержания необходимого антикоагулянтного эффекта

	необходим постоянный контроль коагулограммы.
Противоэпилептические средства - карбамазепин	Индуктор (и субстрат) изофермента CYP3A4.
Противоэпилептические средства - фенобарбитал - фенитоин	Индукторы изофермента CYP3A4.
Н-холинолитики (миорелаксанты): - Блокаторы нейромышечной передачи	Кортикостероиды могут влиять на действие холинолитических препаратов. 1. сообщалось о случаях острой миопатии при одновременном применении высоких доз кортикостероидов и н-холинолитиков (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» «Влияние на скелетно-мышечную систему»).
Ингибиторы холинэстеразы	2. отмечался антагонизм эффекта блокады панкурония и векурония при одновременном применении с кортикостероидами. Данный эффект можно ожидать при применении любых н-холинолитиков.
Гипогликемические препараты	Стероиды могут снижать эффект ингибиторов холинэстеразы у пациентов с миастенией gravis.
Противорвотные препараты - апрепитант - фозапрепитант	Так как кортикостероиды могут повышать концентрацию глюкозы в плазме крови, может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов.
Противогрибковые препараты - итраконазол - кетоконазол	Ингибиторы (и субстраты) изофермента CYP3A4.
Противовирусные препараты - ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы (и субстраты) изофермента CYP3A4 1. Ингибиторы протеазы, такие как индинавир и ритонавир, могут повышать концентрацию кортикостероидов в плазме крови.
Лекрственные средства, усиливающие фармакокинетику - кобицистат	2. Кортикостероиды могут усиливать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, что будет приводить к снижению их концентрации в плазме крови.
	Ингибитор изофермента CYP3A4. Лекарственные средства, усиливающие фармакокинетику, ингибируют активность изофермента CYP3A4, приводя к понижению печеночного клиренса и повышению концентрации кортикостероидов в плазме крови. Может потребоваться коррекция дозы кортикостероидов (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»)

Ингибиторы ароматазы - аминоглутетимид	Подавление функции надпочечников, индуцированное аминоглутетимидом может усугубить эндокринные изменения, вызванные длительной терапией ГКС.
Блокаторы кальциевых каналов - дилтиазем	Ингибиторы (и субстраты) изофермента CYP3A4.
Пероральные контрацептивы - этинилэстрадиол/норэтиндрон	Ингибиторы (и субстраты) изофермента CYP3A4.
Грейпфрутовый сок	Ингибитор изофермента CYP3A4
Иммунодепрессанты - циклоспорин	Ингибиторы (и субстраты) изофермента CYP3A4. 1. Одновременное применение метилпреднизолона и циклоспорина вызывает взаимное торможение метаболизма, что может привести к повышению концентрации в плазме крови одного или обоих препаратов. Поэтому вероятно, что побочные эффекты, связанные с применением каждого из этих препаратов в качестве монотерапии, при их совместном применении могут возникать чаще. 2. При совместном применении метилпреднизолона и циклоспорина препаратов были отмечены случаи возникновения судорог.
Иммунодепрессанты - циклофосфамид - такролимус	Субстраты изофермента CYP3A4
Антибиотики-макролиды - кларитромицин - эритромицин	Ингибиторы (и субстраты) изофермента CYP3A4
Антибиотики-макролиды - тролеандомицин	Ингибиторы изофермента CYP3A4
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - высокие дозы ацетилсалициловой кислоты	1. Вероятно повышение частоты случаев желудочно-кишечного кровотечения и образования язв при одновременном применении кортикостероидов и НПВП. 2. Метилпреднизолон может увеличивать клиренс ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в высоких дозах, что может привести к снижению концентрации салицилатов в плазме крови. Отмена терапии метилпреднизолоном может привести к увеличению концентрации салицилатов в плазме крови, что может привести к увеличению риска токсичности салицилатов. 3. Следует с осторожностью назначать ацетилсалициловую кислоту в сочетании с кортикостероидами при гипопротромбинемии.

Препараты, снижающие концентрацию калия в плазме крови	При одновременном применении кортикостероидов и препаратов, снижающих концентрацию калия в плазме крови (например, диуретиков), пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития гипокалиемии. Существует повышенный риск развития непереносимости глюкозы при одновременном применении ГКС с тиазидными диуретиками. Также следует учитывать, что существует повышенный риск развития гипокалиемии при одновременном применении кортикостероидов с амфотерицином-В, ксантинами или β 2-агонистами.
--	--

Несовместимость

С целью предотвращения несовместимости и нестабильности растворов метилпреднизолона, метилпреднизолон натрия сукцинат рекомендуется вводить отдельно от других лекарственных препаратов, применяемых внутривенно.

Препараты, несовместимые с метилпреднизолоном в растворе, включают следующие: аллопуринол натрия, доксапрама гидрохлорид, тигециклин, дилтиазема гидрохлорид, глюконат кальция, векурония бромид, рокурония бромид, цизатракуриум бесилат, гликопирролат, пропофол (см. раздел 6.2 «Несовместимость»).

ЖЕЛАЕМЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

- Для лечения онкологических заболеваний, таких как лейкоз и лимфома, метилпреднизолон, как правило, используется в сочетании с алкилирующим препаратами, антиметаболитами и алкалоидами барвинка.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ряд исследований на животных показал, что введение самкам ГКС в высоких дозах может приводить к возникновению уродств у плода (см. раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»). Тем не менее, при введении беременным женщинам кортикостероиды не вызывали развития врожденных аномалий. Вследствие отсутствия надлежащих исследований влияния метилпреднизолона натрия сукцината на репродуктивную функцию человека, этот лекарственный препарат следует использовать во время беременности только после тщательной оценки соотношения между пользой и риском для матери и плода.

В случае необходимости прекращения длительного лечения во время беременности (как и другие виды длительной терапии) это следует осуществлять постепенно (см. также раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения»). Однако в некоторых случаях (например, при заместительной терапии надпочечниковой недостаточности) может потребоваться продолжение лечения или даже увеличение дозы препарата.

Некоторые ГКС легко проникают через плаценту. Результаты одного ретроспективного исследования продемонстрировали повышение частоты случаев рождения детей с низкой массой тела у матерей, получающих лечение кортикостероидами. У людей риск рождения младенцев с низкой массой тела, по-видимому, зависит от дозы и может быть снижен путем применения более низких доз кортикостероидов. Несмотря на то, что у новорожденных, внутриутробно подвергавшихся воздействию больших доз кортикостероидов,

недостаточность функции надпочечников встречается довольно редко, дети, родившиеся от матерей, получавших во время беременности кортикостероиды в достаточно высоких дозах, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для своевременного выявления у них симптомов надпочечниковой недостаточности.

Отмечались случаи развития катаракты у новорожденных, матери которых получали продолжительное лечение кортикостероидами во время беременности.

Влияние кортикостероидов на течение и исход родов неизвестно.

Бензиловый спирт может проникать через плаценту (см. раздел 4.4 «*Особые указания и меры предосторожности при применении*»).

Лактация

Кортикостероиды выделяются в грудное молоко. Кортикостероиды в грудном молоке могут подавлять рост и препятствовать выработке эндогенного ГКС у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Этот лекарственный препарат следует использовать во время грудного вскармливания только после тщательной оценки соотношения между пользой и риском для матери и ребенка.

Фертильность

Показано, что кортикостероиды отрицательно влияют на фертильность (см. раздел 5.3 «*Данные доклинической безопасности*»).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Солу-Медрол имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. На фоне лечения кортикостероидами возможно развитие таких нежелательных эффектов, как головокружение, вертиго, нарушения зрения и слабость. В таких случаях пациенты должны воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Следующие нежелательные реакции характерны для метилпреднизолона натрия сукцината. В начале терапии могут наблюдаться реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.4 «*Особые указания и меры предосторожности при применении*»). Серьезные инфекции, включая оппортунистические инфекции, также могут возникать на фоне терапии кортикостероидами. Другие нежелательные реакции включают: судороги, патологические переломы и переломы позвонков, язва желудка с возможным прободением или кровотечением, разрыв сухожилий, психиатрические нарушения или выраженные психиатрические нарушения синдром Кушинга, синдром отмены стероидов, гипертензия, миопатия, глаукома, субкапсулярная катаракта, снижение толерантности к глюкозе, сыпь, задержка жидкости, боль в животе, тошнота, головная боль и головокружение.

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы при введении препарата следующими противопоказанными путями (интратекальный/эпидуральный): арахноидит, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, нарушение функции мочевого пузыря, головная боль, менингит, парапарез/параплегия, судороги, нарушение чувствительности. Частота данных нежелательных реакций неизвестна.

Таблица нежелательных реакций

Системно-органный класс MedDRA	Частота неизвестна (Невозможно оценить на основании имеющихся данных)
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции; оппортунистические инфекции, перитонит*.
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Лейкоцитоз.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции повышенной чувствительности (включая анафилактические и анафилактоидные реакции).
<i>Эндокринные нарушения</i>	Синдром Кушинга, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, синдром отмены стероидов.
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Метаболический ацидоз, липоматоз, задержка натрия и жидкости, гипокалиемический алкалоз, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, повышение потребности в инсулине (или оральных гипогликемических препаратах при диабете), повышение аппетита (что может привести к увеличению веса).
<i>Психические нарушения</i>	Аффективные нарушения (включая депрессию, эйфорию, аффективную лабильность, лекарственную зависимость, суицидальные мысли), психотические нарушения (включая манию, бред, галлюцинации и шизофрению), психические нарушения, изменение личности, спутанное состояние, возбуждение, перепады настроения, ненормальное поведение, бессонница, раздражительность.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Эпидуральный липоматоз, повышение внутричерепного давления (с отеком диска зрительного нерва [идиопатическая внутричерепная гипертензия]), судороги, амнезия, когнитивные нарушения, головокружение, головная боль.
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Хориоретинопатия, катаракта, глаукома (с возможным повреждением зрительного нерва), экзофтальм, нечеткость зрения (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).
<i>Нарушение со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Вертиго.

Таблица нежелательных реакций

Системно-органный класс MedDRA	Частота неизвестна (Невозможно оценить на основании имеющихся данных)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Хроническая сердечная недостаточность (у восприимчивых пациентов), нарушение ритма сердца, разрыв миокарда в результате инфаркта миокарда. Сообщалось о случаях развития сердечных аритмий и/или сосудистого коллапса и/или остановки сердца после быстрого в/в введения высоких доз метилпреднизолона натрия сукцината (более 0,5 г, введенного менее чем за 10 минут). Брадикардия наблюдалась во время или после введения высоких доз метилпреднизолона натрия сукцината и могла развиваться независимо от скорости или продолжительности инфузии. Также сообщалось о случаях развития тахикардии после введения высоких доз ГКС.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Тромботические нарушения, артериальная гипертензия, гипотензия, гиперемия.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Легочная эмболия, икота.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Пептическая язва (с возможным риском прободения и кровотечения), перфорация кишки, желудочное кровотечение, панкреатит, язвенный эзофагит, эзофагит, вздутие живота, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Гепатит [†] , повышение активности печеночных ферментов (например, аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ)).
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Ангионевротический отек, гирсутизм, петехии, экхимозы, атрофия кожи, эритема, гипергидроз, образование стрий, сыпь, зуд, крапивница, акне, гипопигментация кожи. Повторные подкожные инъекции ГКС могут приводить к локальной атрофии кожи.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Мышечная слабость, миалгия, миопатия, атрофия мышц, остеопороз, остеонекроз, патологические переломы, нейропатическая артропатия, боль в суставах, задержка роста у детей.
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Нерегулярный менструальный цикл.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Периферический отек, ухудшение заживления ран, усталость, недомогание, реакции в месте введения.

Таблица нежелательных реакций

Системно-органный класс MedDRA	Частота неизвестна (Невозможно оценить на основании имеющихся данных)
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня кальция в моче, пониженный уровень калия в плазме крови, повышенное внутриглазное давление, снижение толерантности к углеводам, повышение уровня мочевины в крови, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, подавление реакций при проведении кожных проб.
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Компрессионные переломы позвонков, разрывы сухожилий

*Перитонит может быть главным признаком или симптомом возникновения желудочно-кишечного расстройства, такого как перфорация, обструкция или панкреатит (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

†Случаи гепатита были зарегистрированы при внутривенном введении препарата (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Пациенты детского возраста

Ожидается, что частота, тип и степень тяжести нежелательных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

У детей, принимающих длительную терапию ГКС, может наблюдаться задержка роста (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Сообщения о любых нежелательных реакциях при приеме лекарственного препарата Солу-Медрол могут быть направлены:

- в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29;
- в представительство Pfizer Export B.V. (см раздел 7 «Информация о производителе»).

4.9. Передозировка

Симптомы

Отсутствует клинический синдром острой передозировки кортикостероидами. Случаи острой токсичности и/или летального исхода после передозировки кортикостероидов редки. В случае передозировки специфического антидота не существует, следует начать поддерживающее и симптоматическое лечение. Хроническая передозировка вызывает типичные кушингоидные симптомы.

Лечение

Не существует специфического антидота в случае передозировки, следует начать симптоматическое лечение.

Метилпреднизолон подвергается диализу.



5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препарат представляет собой инъекционную форму метилпреднизолона, синтетического ГКС, для внутримышечного и внутривенного введения. Данный высококонцентрированный водный раствор предназначен в первую очередь для лечения патологических состояний, при которых требуется получить выраженный и быстрый гормональный эффект. Метилпреднизолон обладает выраженной противовоспалительной, иммунодепрессивной и противоаллергической активностью.

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Кортикостероиды для системного применения. Глюкокортикостероиды.

Код АТХ – H02AB04

Механизм действия

ГКС проникают через клеточные мембраны и образуют комплексы со специфическими цитоплазматическими рецепторами. Затем эти комплексы проникают в клеточное ядро, связываются с ДНК (хроматином) и стимулируют транскрипцию мРНК и последующий синтез различных ферментов, чем и объясняется эффект ГКС при системном применении. ГКС не только оказывают существенное воздействие на воспалительные и иммунные процессы, но также влияют на углеводный, белковый и жировой обмен. Они также влияют на сердечно-сосудистую, скелетно-мышечную и центральную нервную систему.

Фармакодинамические эффекты

- Влияние на воспалительные и иммунные процессы:

Большинство показаний к применению ГКС обусловлено их противовоспалительными, иммунодепрессивными и противоаллергическими свойствами. Благодаря этим свойствам достигаются следующие терапевтические эффекты:

- уменьшение количества иммуноактивных клеток вблизи очага воспаления;
- уменьшение вазодилатации;
- стабилизация лизосомальных мембран;
- ингибирование фагоцитоза;
- уменьшение продукции простагландинов и родственных им соединений.

Доза в 4 мг метилпреднизолона оказывает такое же глюкокортикостероидное (противовоспалительное) действие, как и 20 мг гидрокортизона. Метилпреднизолон обладает лишь незначительной минералокортикоидной активностью (200 мг метилпреднизолона эквивалентны 1 мг дезоксикортикостерона).

- Влияние на углеводный и белковый метаболизм:

ГКС оказывают катаболическое действие на белки. Высвобожденные аминокислоты преобразуются в глюкозу и гликоген в печени посредством процесса глюконеогенеза. Поглощение глюкозы в периферических тканях снижается, что может привести к гипергликемии и глюкозурии, особенно у пациентов, склонных к сахарному диабету.

- Воздействие на жировой обмен:

ГКС оказывают липолитическое действие. Это действие в основном затрагивает конечности. ГКС также обладают липогенным эффектом, который наиболее выражен в области грудной клетки, шеи и головы. Все это приводит к перераспределению жировых отложений.

Максимальная фармакологическая активность кортикостероидов наступает после достижения максимальных уровней в крови, свидетельствуя о том, что большинство эффектов препаратов возникают в результате модификации ферментативной активности, а не их прямого действия.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика метилпреднизолона линейна, не зависит от способа введения.

Абсорбция

In vivo метилпреднизолона натрия сукцинат быстро гидролизуется под действием холинэстераз с образованием свободного метилпреднизолона.

У человека метилпреднизолон образует слабую диссоциирующую связь с альбумином и транскортином. Примерно 40–90 % препарата связывается с белками.

После в/в инфузии 30 мг/кг в течение 20 мин, или 1 г в течение 30–60 мин примерно через 15 мин достигается пик концентрации метилпреднизолона в плазме крови (около 20 мкг/мл). Через примерно 25 мин после в/в болюсного введения 40 мг метилпреднизолона достигается пик его концентрации в плазме крови, равный 42–47 мкг/100 мл. При в/м введении 40 мг через 120 мин достигается уровень метилпреднизолона в плазме крови, равный 34 мкг/100 мл. При в/м введении достигается более низкое пиковое значение, чем при в/в введении. После в/м введения препарат присутствует в плазме крови в течение более длительного периода, чем после в/в введения, если введено эквивалентное количество метилпреднизолона. Принимая во внимание механизм действия ГКС, можно считать, что эти различия имеют минимальное клиническое значение.

Клинический эффект обычно наблюдается через 4–6 часов после введения. При лечении бронхиальной астмы первые положительные результаты выявляются уже через 1–2 ч. Период полувыведения метилпреднизолона натрия сукцината из плазмы крови составляет 2,3–4 часа и, вероятно, не зависит от пути введения.

Метилпреднизолон - ГКС со средней продолжительностью действия. Его биологический период полувыведения из организма человека составляет 12–36 ч. За счет внутриклеточной активности выявляется выраженное различие между периодом полувыведения ГКС из плазмы крови и периодом полувыведения из организма в целом. Фармакотерапевтическое действие сохраняется тогда, когда препарат в крови уже не определяется. Длительность противовоспалительной активности ГКС примерно равна длительности подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы.

После в/в введения метилпреднизолона, меченного углеродом C14, 75% общей радиоактивности выводится с мочой в течение 96 ч, 9% выводится с калом в течение 5 дней и 20% обнаруживается в желчи.

Распределение

Метилпреднизолон активно распределяется в ткани организма, проходит через гематоэнцефалический барьер и выделяется в грудное молоко. Объем распределения равен приблизительно 1,4 мл/кг. Степень связывания метилпреднизолона с белками плазмы крови - примерно 77 %.

Биотрансформация

Метаболизм метилпреднизолона осуществляется в печени и этот процесс качественно сходен с метаболизмом кортизола. Метаболиты в основном выделяются с мочой в виде глюкуронидов, сульфатов и неконъюгированных соединений.

У людей метилпреднизолон метаболизируется в печени в неактивные метаболиты; основными неактивными метаболитами являются 20 α -гидроксиметилпреднизолон и 20 β -гидроксиметилпреднизолон.

Метаболизм метилпреднизолона в печени преимущественно осуществляется с помощью изофермента CYP3A4 (перечень лекарственных взаимодействий, основанных на метаболизме, опосредованным изоферментом CYP3A4, приведен в разделе 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). Как и многие другие субстраты изофермента CYP3A4, метилпреднизолон может также являться субстратом АТФ-связанных транспортных белков Р-гликопротеина, влияющих на распределение в тканях и взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Элиминация

Среднее значение периода полувыведения общего метилпреднизолона из плазмы крови составляет 1,8-5,2 ч. Общий клиренс составляет 5-6 мл/мин/кг.

Особые группы пациентов

Пол

Клиренс метилпреднизолона выше у здоровых женщин по сравнению со здоровыми мужчинами после внутривенного введения однократной дозы: 0,45 и 0,29 л/ч/кг, соответственно. Тем не менее не наблюдаются различия в фармакодинамических параметрах.

Пожилые пациенты

Клиренс метилпреднизолона у здоровых пожилых мужчин (от 69 до 82 лет) ниже, чем у молодых мужчин (от 24 до 37 лет) после внутривенного введения однократной дозы: 0,24 и 0,36 л/ч/кг, соответственно.

Пациенты детского возраста

Клиренс метилпреднизолона почти не связан с возрастом. У более молодых субъектов метаболизм метилпреднизолона происходит быстрее. В исследовании, где метилпреднизолон применялся внутривенно в однократной дозе у 14 пациентов с нефротическим синдромом, у более молодых пациентов (<13 лет) наблюдались высокие значения клиренса по сравнению с более взрослыми пациентами (>13 лет): 0,53 и 0,38 л/ч/кг, соответственно.

Нарушение функции почек

В исследовании у 6 пациентов мужского пола с хронической почечной недостаточностью при внутривенном введении однократной дозы метилпреднизолона параметры фармакокинетики препарата оставались неизменными по сравнению со здоровыми субъектами в контрольной группе. Среднее значение клиренса составило 0,28 л/ч/кг. К тому же не наблюдались различия в фармакодинамических параметрах у данных субъектов с хронической почечной недостаточностью.

Нарушение функции печени

В исследовании у 6 пациентов мужского пола с хроническим заболеванием печени при внутривенном введении однократной дозы метилпреднизолона, параметры фармакокинетики препарата были схожи с таковыми у здоровых субъектов со средним значением клиренса, равным 0,29 л/ч/кг.



5.3 Данные доклинической безопасности

Результаты стандартных исследований фармакологической безопасности и токсичности повторных доз продемонстрировали отсутствие непредвиденных опасностей, связанных с применением препарата. Токсические явления, наблюдаемые в исследованиях токсичности повторных доз, аналогичны явлениям, возникающим при продолжительном воздействии экзогенных кортикостероидов.

Карциногенность

Карциногенность метилпреднизолона в исследованиях на грызунах официально не оценивалась. Карциногенность других глюкокортикостероидов исследовалась на мышах и крысах, и были получены вариабельные результаты. Тем не менее опубликованные данные подтверждают, что некоторые схожие глюкокортикостероиды, в частности, буденозид, преднизолон и триамцинолона ацетонид, могут повышать частоту случаев возникновения аденомы и печеночно-клеточной карциномы после их введения вместе с питьевой водой самцам крыс. Данный карциногенный эффект был вызван введением препаратов в дозах ниже обычных клинических, рассчитанных на основании площади поверхности тела ($\text{мг}/\text{м}^2$).

Мутагенность

Отсутствовали доказательства возникновения риска образования генетических и хромосомных мутаций согласно данным ограниченных исследований, проводимых на клетках бактерий и млекопитающих.

Репродуктивная токсичность

Показано, что кортикостероиды снижают фертильность у самцов крыс. Кортикостероиды вызывают уменьшение количества семенной жидкости, имплантаций и жизнеспособных зародышей.

Кортикостероиды проявляют тератогенный эффект у многих видов животных, получавших их в дозах, эквивалентных дозам для человека. Результаты исследования влияния глюкокортикостероидов, таких как метилпреднизолон, на репродуктивную функцию животных показали их способность повышать частоту возникновения пороков развития (расщепленное небо, пороки развития скелета), случаев смертности зародыша и плода (повышение реабсорбции) и замедления внутриутробного роста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат:

натрия дигидрофосфат моногидрат (E341),
динатрия гидрофосфат безводный (E341).

Растворитель:

бензиловый спирт,
вода для инъекций.

В одном флаконе препарата содержится 116.78 мг натрия.

6.2. Несовместимость

Совместимость и стабильность растворов метилпреднизолона натрия сукцината при в/в введении с другими лекарственными средствами, входящими в состав растворов для в/в введения, зависят от pH, концентрации, времени, температуры, а также от растворимости самого метилпреднизолона. Поэтому, с целью предотвращения несовместимости

метилпреднизолон натрия сукцинат рекомендуется по возможности вводить отдельно от других лекарственных препаратов, в виде или в/в болюсных инъекций, в/в капельной инфузии или с помощью системы «piggy-back» (см. раздел 4.5 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

6.3. Срок годности

5 лет.

После восстановления:

Была доказана химическая и физическая стабильность восстановленного раствора в течение 12 часов при температуре не выше 25°C.

После восстановления с растворителем и последующего разведения для инфузии: Приготовленные растворы следует использовать в течение 3 часов после восстановления при хранении при температуре от 20 до 25 °C или в течение 24 часов после восстановления при хранении при температуре от 2 до 8 °C.

С микробиологической точки зрения препарат следует использовать немедленно в случае, если вскрытие флакона, восстановление и разведение препарата не проводилось в условиях, препятствующих бактериальному загрязнению. Если препарат не используется немедленно, то за сроки и условия хранения при использовании ответственность несет пользователь.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 15 - 25°C.

Условия хранения восстановленного и разведенного раствора см. в разделе 6.3 «Срок годности».

6.5. Характер и содержание упаковки

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1000 мг во флаконах в комплекте с растворителем (бензиловый спирт с водой для инъекций во флаконах 15,6 мл). 1 флакон с лиофилизатом, 1 флакон с растворителем и инструкция по применению в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ

Указания по применению флаконов

Соблюдая правила асептики, введите растворитель во флакон с лиофилизатом. Используйте только специальный прилагаемый растворитель.

Проколите иглой, предпочтительно 22G, центр пробки так, чтобы был виден кончик иглы. Переверните флакон и отберите шприцем необходимое количество раствора. При использовании более толстой иглы важно избегать поворота иглы и вставлять ее перпендикулярно к центру резиновой пробки.

Приготовление растворов для в/в инфузии

Приготовьте раствор, как указано выше. Начальные дозы метилпреднизолон натрия сукцината должны вводиться в/в от 5 минут (дозы включая до 250 мг) до 30 минут (дозы выше 250 мг). Введение последующих доз может быть отменено или может проводиться аналогичным образом. Препарат может быть также введен в виде разведенных растворов,

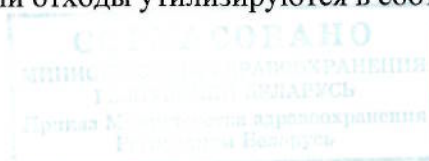
496 - 2017

полученных путем смешивания исходного раствора препарата с 5% водным раствором декстрозы, с физиологическим раствором, с 5% раствором декстрозы в 0,45% или 0,9% растворе хлорида натрия. Срок годности и условия хранения приготовленных растворов см. в разделе 6.3 «Срок годности».

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы утилизируются в соответствии с требованиями местного законодательства.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Инк., США/ Pfizer Inc., USA
66 Hudson Boulevard East New York, NY 10001-2192

Представительство "PFIZER EXPORT B.V." в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, телефон 375-17-309-38-00, факс 375-17-309-38-19

Дата пересмотра инструкции 10.06.2024
SmPC BE 50.0 Rev. 30.03.2024