

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Солу-Медрол, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Солу-Медрол, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метилпреднизолон.

Солу-Медрол, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 500 мг метилпреднизолона (в виде метилпреднизолона натрия сукцината).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Солу-Медрол, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Каждый флакон содержит 1000 мг метилпреднизолона (в виде метилпреднизолона натрия сукцината).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать: каждый флакон с растворителем содержит бензиловый спирт в количестве 9 мг на 1 мл растворителя (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Порошковая масса от белого до почти белого цвета.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость со слабым запахом бензилового спирта.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Эндокринные заболевания

- Первичная или вторичная надпочечниковая недостаточность (при необходимости в сочетании с минералокортикостероидами, особенно в педиатрической практике).

- Острая надпочечниковая недостаточность (может возникнуть необходимость в добавлении минералокортикостероидов).
- Шок, являющийся следствием надпочечниковой недостаточности, или шок, при неэффективности симптоматической терапии, когда возможно наличие надпочечниковой недостаточности (если минералокортикостероидное действие нежелательно).
- В предоперационном периоде, в случае тяжелой травмы или тяжелого заболевания, у пациентов с установленной или подозреваемой надпочечниковой недостаточностью.
- Врожденная гиперплазия надпочечников.
- Подострый тиреоидит.
- Гиперкальциемия на фоне онкологического заболевания.

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

- Посттравматический остеоартрит.
- Синовит 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 спондилоартрит.

Системные заболевания соединительной ткани (в период обострения или в отдельных случаях в качестве поддерживающей терапии)

- Системная красная волчанка (и волчаночный нефрит).
- Острый ревмокардит.
- Системный дерматомиозит (полимиозит).
- Нодозный периартериит.
- Синдром Гудпасчера.

Кожные болезни

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

Аллергические состояния (в случае тяжелых или инвалидизирующих состояний, при которых неэффективна обычная терапия)

- Бронхиальная астма.
- Контактный дерматит.
- Атопический дерматит.
- Сывороточная болезнь.
- Сезонные или круглогодичные аллергические риниты.
- Реакции повышенной чувствительности к лекарственным средствам.
- Посттрансфузионные реакции типа крапивницы.
- Острый неинфекционный отек гортани.

Глазные болезни (тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные процессы с поражением глаз)

- Глазная форма *Herpes zoster*.
- Ирит и иридоциклит.
- Хориоретинит.
- Диффузный задний увеит и хориоидит.
- Неврит зрительного нерва.
- Симпатическая офтальмия.
- Воспаление переднего сегмента.
- Аллергический конъюнктивит.
- Аллергические краевые язвы роговицы.
- Кератит.

Заболевания желудочно-кишечного тракта (для выведения пациента из критического состояния)

- Язвенный колит.
- Регионарный энтерит.

Болезни дыхательных путей

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

Гематологические заболевания

- Приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия.
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых (только **В/В** введение; в/м введение противопоказано).
- Вторичная тромбоцитопения у взрослых.
- Эритробластопения (эритроцитарная анемия).
- Врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.

Онкологические заболевания (в качестве паллиативной терапии)

- Лейкозы и лимфомы у взрослых.
- Острые лейкозы у детей.
- Для улучшения качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями в терминальной стадии.

Отечный синдром

- Для стимуляции диуреза и достижения ремиссии протеинурии у пациентов с нефротическим синдромом без уремии.

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 произошедшей травмы.

Другие показания к применению

- Туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или при угрозе блока (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией).
- Трихинеллез с поражением нервной системы или миокарда.
- Трансплантация органов.

- Профилактика тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией по поводу онкологических заболеваний.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Требования к дозе переменны. Доза подбирается в зависимости от заболевания, его тяжести и реакции пациента на протяжении всего периода лечения. Решение о соотношении риска и пользы должно приниматься в каждом индивидуальном случае на постоянной основе.

Для контроля состояния пациента во время лечения следует использовать минимально возможную дозу глюкокортикостероидов (ГКС) в течение минимального периода времени. Надлежащую поддерживающую дозу следует определять путем снижения начальной дозы препарата небольшими уменьшениями через соответствующие интервалы времени до достижения минимальной дозы, которая будет поддерживать адекватный клинический ответ.

Если после длительной терапии необходимо прекратить прием препарата, отмену следует проводить постепенно, а не резко (см. раздел «4.4»).

После начального периода неотложной помощи следует рассмотреть возможность использования инъекционных препаратов более длительного действия или пероральных препаратов.

В качестве дополнительной терапии при состояниях, угрожающих жизни, введите 30 мг/кг в/в в течение не менее 30 минут. Дозу можно повторять каждые 4–6 часов в течение 48 часов.

Внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном, предполагающая введение 250 мг/день или более в течение нескольких дней (обычно ≤ 5 дней), может применяться во время эпизодов обострения или состояний, не поддающихся стандартной терапии, таких как: ревматические заболевания, системная красная волчанка, отеки состояния, такие как гломерулонефрит или волчаночный нефрит. При рассеянном склерозе, не поддающемся стандартной терапии (или во время эпизодов обострения), вводите дозировки по 500 или 1000 мг/день в течение 3 или 5 дней по 30 минут.

При других состояниях в качестве дополнительной терапии начальная доза будет варьировать от 10 до 500 мг в/в, в зависимости от клинического состояния. Для краткосрочного лечения тяжелых острых состояний могут потребоваться более высокие дозы. Начальные дозы до 250 мг следует вводить в/в в течение не менее 5 минут, тогда как более высокие дозы следует вводить в течение не менее 30 минут. Последующие дозы можно вводить в/в или внутримышечно с интервалами, определяемыми реакцией пациента и клиническим состоянием.

Введение высокой дозы метилпреднизолона (более 500 мг) в течение менее 10 минут может вызвать аритмию, коллапс и остановку сердца; терапия ГКС является адъювантной, она не заменяет стандартную терапию; при терапии тяжелых состояний предпочтительно внутривенное введение препарата

Дети

Применение препарата у детей в период роста возможно только по абсолютным показаниям и при особо тщательном наблюдении лечащего врача (см. раздел 4.4).

Детям следует вводить более низкие дозы (но не менее 0,5 мг/кг/сутки), однако, при выборе дозы в первую очередь учитывают тяжесть состояния и реакцию пациента на терапию, а не возраст и массу тела.

Способ применения

Препарат Солу-Медрол можно вводить в виде в/в или в/м инъекции или в виде в/в инфузии, но при неотложных состояниях начинать лечение предпочтительно с в/в инъекции.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Применение препарата Солу-Медрол противопоказано:

- Гиперчувствительность к метилпреднизолону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Системные микозы.
- Введение препарата интратекально.
- Введение препарата эпидурально.
- Повреждение головного мозга вследствие черепно-мозговой травмы.
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (при внутримышечном применении препарата).
- Одновременное применение живых или ослабленных вакцин с иммуносупрессивными дозами препарата Солу-Медрол.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Язвенный колит, если существует угроза перфорации, абсцесса или другой гнойной инфекции; дивертикулит; при наличии свежих кишечных анастомозов; активная или латентная пептическая язва, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, ветряная оспа, корь, стронгилоидоз, активный или латентный туберкулез, опоясывающий лишай; почечная недостаточность, вторичная недостаточность коры надпочечников; артериальная гипертензия; остеопороз, миастения gravis; гипотиреоз, сахарный диабет; судорожный синдром; аллергические реакции (бронхоспазм) в анамнезе на введение метилпреднизолона; острый психоз; глаукома; у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в настоящее время или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений.

Следует избегать применения препарата у пациентов с болезнью Иценко — Кушинга.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью Солу-Медрол следует применять с осторожностью и только в случае абсолютной необходимости.

Не рекомендуется применять препарат у пациентов с острым и подострым инфарктом миокарда, так как применение препарата Солу-Медрол у них может привести к распространению очага некроза, замедлению формирования рубцовой ткани и, вследствие этого, к разрыву сердечной мышцы.

У пациентов с поражением глаз, вызванным вирусом простого герпеса, Солу-Медрол также следует применять с осторожностью, поскольку это может привести к перфорации роговицы.

Препарат следует применять с осторожностью у пожилых пациентов в связи с повышенной опасностью развития остеопороза и артериальной гипертензии.

У детей (особенно в случае длительной терапии) препарат Солу-Медрол необходимо применять с осторожностью.

- Поскольку осложнения терапии препаратом Солу-Медрол зависят от величины дозы и длительности лечения, то в каждом конкретном случае на основании анализа соотношения риск/польза принимают решение о необходимости терапии метилпреднизолоном, а также определяют ее длительность и частоту введения препарата (ежедневное или прерывистое).
- С целью лучшего контроля состояния пациента следует применять наименьшую дозу препарата Солу-Медрол. При достижении эффекта при возможности следует постепенно уменьшить дозу до поддерживающей или прекратить лечение.
- Ввиду опасности развития аритмии применение препарата Солу-Медрол в высоких дозах следует проводить в условиях стационара, оснащенного необходимым оборудованием (электрокардиографом, дефибрилятором).
- При наступлении длительной спонтанной ремиссии лечение следует прекратить.
- При длительном лечении пациенту следует проходить регулярное обследование (рентгенография органов грудной клетки, определение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 часа после еды, общий анализ мочи, артериальное давление, контроль массы тела, желательное проведение рентгенологического или эндоскопического обследования при наличии в анамнезе язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта).
- Следует тщательно контролировать рост и развитие детей, находящихся на длительной терапии препаратом Солу-Медрол. Задержка роста может наблюдаться у детей, получающих длительную ежедневную, разделенную на несколько доз, терапию. Длительное ежедневное применение препарата у детей возможно только по абсолютным показаниям. Введение препарата через сутки может уменьшить риск развития этой нежелательной реакции (НР) или позволит избежать его вовсе.
- Дети, получающие длительную терапию препаратом Солу-Медрол, находятся в группе повышенного риска развития внутричерепной гипертензии.
- Применение высоких доз метилпреднизолонa может приводить к развитию панкреатита у детей.
- Сообщалось о редких случаях гепатотоксичности. Поражение печени, в том числе острый гепатит или повышение активности «печеночных» ферментов, может быть вызвано повторной пульс-терапией с внутривенным введением метилпреднизолонa (обычно при начальной дозе 1 г и более в сутки). Первые признаки острого гепатита могут развиваться через несколько недель или позднее. В большинстве случаев эти НР

разрешались после прекращения терапии. В связи с чем, требуется проведение соответствующего контроля.

- Пациенты, получающие препараты, подавляющие иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые лица. Например, ветряная оспа и корь могут иметь более тяжелое течение, вплоть до летального исхода, у неиммунизированных детей или у взрослых, получающих препарат Солу-Медрол.
- Препарат также должен назначаться с большой осторожностью пациентам с подтвержденными или подозреваемыми паразитарными инфекциями, такими как, стронгилоидоз. Вызванная метилпреднизолоном иммуносупрессия у таких пациентов приводит к стронгилоидной гиперинфекции и диссеминации процесса с распространенной миграцией личинок, часто с развитием тяжелых форм энтероколита и граммотрицательной септицемии с возможным летальным исходом.
- Хотя контролируемые клинические исследования показали, что метилпреднизолон эффективно ускоряет процесс выздоровления при обострении рассеянного склероза, не установлено, что метилпреднизолон влияет на исход и на патогенез данного заболевания. Исследования также показали, что для достижения значимого эффекта необходимо вводить достаточно высокие дозы метилпреднизолона.
- Сообщалось о случаях развития тяжелых осложнений при введении метилпреднизолона интратекально или эпидурально.
- Имеются сообщения о развитии эпидурального липоматоза у пациентов, получающих метилпреднизолон. Обычно при длительной терапии высокими дозами.
- В связи с тем, что выявлено увеличение летальности через 2 недели или 6 месяцев после травмы головного мозга у пациентов, которым проводилась терапия метилпреднизолоном, по сравнению с плацебо, системные ГКС, в том числе препарат Солу-Медрол, не показаны и не должны применяться для лечения повреждения головного мозга, обусловленного травмой. Причинная связь летальных исходов с применением метилпреднизолона не установлена.
- На фоне терапии препаратом Солу-Медрол может увеличиваться восприимчивость к инфекциям, некоторые инфекции могут протекать в стертой форме, кроме того, могут развиваться новые инфекции. Кроме того, снижается способность организма к локализации инфекционного процесса. Развитие инфекций, вызываемых различными патогенными организмами, такими как вирусы, бактерии, грибы, простейшие или гельминты, которые локализуются в различных системах организма человека, может быть связано с применением препарата Солу-Медрол, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами, воздействующими на клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет или на функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут протекать нетяжело, однако, в ряде случаев возможно тяжелое течение и даже летальный исход. Причем чем более высокие дозы препарата применяются, тем выше вероятность развития инфекционных осложнений.
- Пациентам, получающим иммуносупрессивные дозы метилпреднизолона, противопоказано введение живых или живых ослабленных вакцин, но можно вводить убитые или инактивированные вакцины, однако реакция на введение таких вакцин может быть снижена или даже отсутствовать. Пациентам, получающим лечение препаратом Солу-Медрол в дозах, не оказывающих иммунодепрессивного действия, по соответствующим показаниям может проводиться иммунизация.
- Применение препарата Солу-Медрол при активном туберкулезе следует ограничить случаями молниеносного и диссеминированного туберкулеза, когда препарат Солу-

Медрол применяют для лечения заболевания в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией.

- Если препарат Солу-Медрол 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.
- Сообщается, что у пациентов, получавших терапию препаратом Солу-Медрол, отмечалась саркома Капоши. При отмене препарата может наступить клиническая ремиссия.
- Последние исследования показали, что ГКС не следует применять при септическом шоке ввиду отсутствия доказательств эффективности и возможного увеличения риска смертности у некоторых групп пациентов (с повышением концентрации креатинина в плазме крови или в случае развития вторичной инфекции на фоне терапии метилпреднизолоном).
- Инъекции препарата Солу-Медрол могут приводить к атрофии кожи и подкожно-жировой клетчатки в месте инъекции. С целью снижения вероятности данного осложнения следует принять максимальные меры предосторожности и вводить только рекомендованную дозу препарата. Следует избегать введения препарата в дельтовидную мышцу из-за высокой частоты случаев атрофии подкожно-жировой клетчатки.
- Поскольку у пациентов, получающих парентеральную терапию препаратом Солу-Медрол, в редких случаях возможно развитие кожных реакций и анафилактических/анафилактоидных реакций, перед введением препарата следует предпринимать соответствующие профилактические мероприятия, особенно если у данного пациента в анамнезе отмечались аллергические реакции на какие-либо лекарственные препараты.
- При применении препарата Солу-Медрол в терапевтических дозах в течение длительного периода может развиваться супрессия ГГН системы (вторичная надпочечниковая недостаточность). Степень и длительность надпочечниковой недостаточности индивидуальны у каждого пациента и зависят от дозы, частоты, времени введения и длительности терапии метилпреднизолоном. Степень супрессии ГГН системы можно уменьшить с помощью снижения дозы препарата или введением препарата через сутки. Этот тип относительной недостаточности может продолжаться в течение нескольких месяцев после окончания лечения, поэтому при любых стрессовых ситуациях в этот период следует вновь назначить препарат Солу-Медрол.
- Кроме того, развитие острой надпочечниковой недостаточности, приводящей к летальному исходу, возможно при резкой отмене препарата Солу-Медрол.
- Синдром «отмены», не относящийся к надпочечниковой недостаточности, также может возникать вследствие резкой отмены препарата Солу-Медрол после его длительного применения. Данный синдром включает такие симптомы, как анорексия, тошнота, рвота, летаргия, головная боль, лихорадка, боль в суставах, шелушение кожи, миалгия, снижение массы тела и/или снижение артериального давления. Предполагается, что данные эффекты возникают в связи с резким колебанием концентрации метилпреднизолона в плазме крови, а не по причине снижения концентрации метилпреднизолона в плазме крови.
- Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с системной склеродермией в связи с тем, что при проведении терапии ГКС, включая метилпреднизолон,

наблюдалась повышенная частота развития острой склеродермической нефропатии. Необходим рутинный мониторинг артериального давления и функции почек (креатинина). При подозрении на развитие острой склеродермической нефропатии следует тщательно контролировать артериальное давление.

- Так как метилпреднизолон может усиливать клинические проявления синдрома Иценко-Кушинга, следует избегать применения метилпреднизолона у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.
- Острая миопатия наиболее часто развивается при применении высоких доз метилпреднизолона у пациентов с нарушенной нервно-мышечной передачей (например, при миастении gravis), или у пациентов, одновременно получающих лечение антихолинэргическими препаратами, такими, как периферические миорелаксанты (например, панкурония бромид). Такая острая миопатия носит генерализованный характер, может поражать мышцы глаза и дыхательной системы, приводить к развитию тетрапареза. Возможно повышение активности креатинкиназы. При этом улучшение или выздоровление после отмены метилпреднизолона может произойти лишь через многие недели или даже через несколько лет.
- У пациентов с гипотиреозом или циррозом отмечается усиление фармакологического действия метилпреднизолона.
- У пациентов с гипертиреозом и гипокалиемией, индуцированной применением метилпреднизолона, может возникнуть тиреотоксический периодический паралич (ТПП). ТПП следует предполагать у пациентов, которые получают лечение метилпреднизолоном и у которых наблюдаются такие признаки или симптомы, как мышечная слабость, особенно это касается пациентов с гипертиреозом. Если есть подозрение на ТПП, необходимо сразу же начать мониторинг уровня калия в крови и принять надлежащие меры для обеспечения восстановления нормального уровня калия в крови.
- Применение препарата Солу-Медрол может приводить к увеличению концентрации глюкозы в плазме крови, ухудшению течения имеющегося сахарного диабета. Пациенты, получающие длительную терапию препаратом Солу-Медрол, могут быть предрасположенными к развитию сахарного диабета.
- На фоне терапии препаратом Солу-Медрол возможно развитие различных психических расстройств: от эйфории, бессонницы, неустойчивости настроения, изменений личности и тяжелой депрессии до острых психотических проявлений. Кроме того, могут усиливаться уже имеющиеся эмоциональная нестабильность или склонность к психотическим реакциям.
- Потенциально тяжелые психические расстройства могут возникать при применении препарата Солу-Медрол. Симптомы обычно проявляются в течение нескольких дней или недель после начала терапии. Большинство реакций исчезает либо после снижения дозы, либо после отмены препарата. Несмотря на это может потребоваться специфическое лечение.
- Пациентов и/или их родственников следует предупредить, что в случае появления изменений в психологическом статусе пациента (особенно при развитии депрессивного состояния и суицидальных попыток) необходимо обратиться за медицинской помощью. Также следует предупредить пациентов или их родственников о возможности развития психических нарушений во время или сразу после снижения дозы препарата или полной его отмены.
- Особую осторожность при применении системных ГКС требуется соблюдать при назначении пациентам с аффективными расстройствами тяжелой степени в

анамнезе, или их наличием в анамнезе у ближайших родственников. К ним относятся депрессивные или маниакально-депрессивные состояния и наличие в анамнезе психоза, обусловленного приемом стероидов. Необходим тщательный мониторинг пациентов с аффективными расстройствами тяжелой степени в анамнезе (особенно психозом, обусловленным приемом стероидов).

- Длительное применение препарата Солу-Медрол может привести к возникновению задней субкапсулярной катаракты и ядерной катаракты (особенно у детей), экзофтальма или глаукомы с возможным поражением зрительного нерва и провоцировать присоединение вторичной глазной грибковой или вирусной инфекции.

В случае появления у пациента таких симптомов, как нарушение четкости зрения или других нарушений зрения необходимо предусмотреть проведение консультации офтальмолога для выявления возможной причины, включая катаракту, глаукому или центральную серозную хориоретинопатию, которые были зарегистрированы после введения местных или системных ГКС.

- Терапия метилпреднизолоном может привести к развитию центральной серозной хориоретинопатии, что в свою очередь может привести к отслойке сетчатки.
- Не рекомендуется применение ГКС у пациентов с поражением глаз вирусной этиологии (вирус герпеса) ввиду риска развития перфорации роговицы.
- В исследованиях на животных показано, что применение ГКС приводит к снижению фертильности.
- При применении препарата Солу-Медрол отмечается повышение артериального давления, задержка жидкости и солей в организме, повышенное выведение калия, гипокалиемический алкалоз. Данные эффекты в меньшей степени проявляются при применении синтетических производных, за исключением случаев применения их в больших дозах. Возможно, может потребоваться ограничение потребления соли и продуктов, содержащих калий.
- Сообщалось о случаях тромбозов, включая венозную тромбоэмболию, при применении ГКС. Поэтому ГКС следует применять с осторожностью у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в настоящее время или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений.
- Применение высоких доз метилпреднизолона может приводить к развитию острого панкреатита.
- Не существует единого мнения о вероятности развития пептической язвы в ходе терапии метилпреднизолоном. Терапия препаратом Солу-Медрол может маскировать симптомы пептической язвы и в этом случае перфорация или кровотечение могут развиваться без значительного болевого синдрома. Терапия ГКС может маскировать симптомы перитонита или симптомы и признаки других нарушений ЖКТ, таких как перфорация, обструкция или панкреатит. При одновременном применении с НПВП риск образования язв ЖКТ повышается.
- Такие нежелательные реакции при применении препарата Солу-Медрол со стороны сердечно-сосудистой системы, как дислипидемия, повышение артериального давления, могут провоцировать у предрасположенных пациентов новые реакции в случае применения высоких доз препарата Солу-Медрол и длительного лечения. В связи с этим, препарат Солу-Медрол следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Необходим

регулярный контроль сердечной функции. Применение низких доз препарата Солу-Медрол через день может снизить выраженность данных нежелательных реакций.

- Следует соблюдать осторожность при применении системных ГКС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Применение ГКС у данной группы пациентов возможно только в случае крайней необходимости. Необходим тщательный мониторинг пациентов с хронической сердечной недостаточностью или недавно перенесенным инфарктом миокарда (выявлены случаи перфорации миокарда). Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих средства, стимулирующие деятельность сердца, например, дигоксин, вследствие электролитных расстройств/потери калия, обусловленных приемом стероидных препаратов.
- Сообщалось о случаях (в том числе с летальным исходом) развития симпатoadреналовых кризов у пациентов, страдающих феохромоцитомой, получающих системную терапию ГКС, в том числе метилпреднизолоном. У пациентов с подозрением на феохромоцитому или с подтвержденным заболеванием метилпреднизолон следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.
- В пострегистрационном периоде сообщалось о синдроме лизиса опухоли (СЛО) у пациентов со злокачественными новообразованиями, включая гематологические злокачественные новообразования и солидные опухоли, после применения системных ГКС отдельно или в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами. Пациенты с высоким риском СЛО, такие как пациенты с опухолями с высокой скоростью пролиферации, большой опухолевой массой и высокой чувствительностью к цитотоксическим агентам, должны находиться под тщательным наблюдением и принимать соответствующие меры предосторожности.
- При проведении комбинированной терапии метилпреднизолоном и циклоспорином наблюдались судороги.
- ГКС следует с осторожностью применять у пациентов с язвенным колитом (существует угроза перфорации кишечника, абсцедирования или другой гнойной инфекции), а также с дивертикулитами и недавно созданными кишечными анастомозами, почечной недостаточностью, артериальной гипертензией и остеопорозом, при наличии активной или латентной пептической язвы.

Данный препарат содержит бензиловый спирт. Установлено, что бензиловый спирт может вызывать «синдром удушья» и летальный исход у детей. Несмотря на то, что обычные терапевтические дозы препарата Солу-Медрол содержат бензиловый спирт в меньших дозах, чем те, о которых говорилось при развитии «синдрома удушья», минимальная концентрация бензинового спирта, при которой возможно развитие токсических эффектов неизвестна. Степень риска развития этого осложнения зависит от количества введенного препарата, а также от способности печени и почек к детоксикации этого химического соединения. Недоношенные дети и дети с низкой массой тела имеют больший риск развития данного синдрома, чем остальные дети. В связи с этим препарат не рекомендуется применять у новорожденных.

Вспомогательные вещества

Бензиловый спирт

Количество бензинового спирта составляет 9 мг на 1 мл растворителя.

Бензиловый спирт противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызывать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.

Натрий

Данный препарат содержит 2,54 ммоль (или 58,39 мг) натрия на дозу 500 мг.

Данный препарат содержит 5,08 ммоль (или 116,78 мг) натрия на дозу 1000 мг.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы изофермента CYP3A4 - могут подавлять метаболизм метилпреднизолона, снижать его клиренс и повышать концентрацию в плазме крови. В этом случае, чтобы избежать явлений передозировки, следует титровать дозу метилпреднизолона.

Индукторы изофермента CYP3A4 - могут увеличивать клиренс метилпреднизолона. Это проявляется снижением концентрации метилпреднизолона в плазме крови, что может потребовать повышения дозы препарата для получения желаемого эффекта.

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

Приведенные ниже примеры взаимодействия лекарственных средств могут иметь важное клиническое значение.

Класс или тип лекарственного средства – лекарственное средство или вещество	Взаимодействие/эффект
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 не прямых антикоагулянтов. Сообщается как об усилении, так и об уменьшении эффекта антикоагулянтов, принимаемых одновременно с метилпреднизолоном. Для поддержания необходимого эффекта антикоагулянта необходим постоянный контроль коагулограммы.
Противоэпилептические средства - карбамазепин	Индуктор и субстрат изофермента CYP3A4

Класс или тип лекарственного средства – лекарственное средство или вещество	Взаимодействие/эффект
Противоэпилептические средства - фенобарбитал - фенитоин	Индукторы изофермента <i>CYP3A4</i>
Н-холинолитики (миорелаксанты)	Препарат Солу-Медрол может влиять на холинолитические препараты. 1. Сообщалось о случаях острой миопатии при одновременном применении высоких доз препарата Солу-Медрол и н-холинолитиков (см. раздел 4.4). 2. Отмечался антагонизм эффекта блокады панкурония и векурония при одновременном применении с препаратом Солу-Медрол. Данный эффект можно ожидать при применении любых н-холинолитиков.
Ингибиторы холинэстеразы	Метилпреднизолон может снижать эффект ингибиторов холинэстеразы у пациентов с миастенией <i>gravis</i> .
Гипогликемические препараты	Так как препарат Солу-Медрол может повышать концентрацию глюкозы в плазме крови, следует корректировать дозу гипогликемических препаратов.
Противорвотные препараты - апрепитант - фосапрепитант	Ингибиторы и субстраты изофермента <i>CYP3A4</i>
Противогрибковые препараты - итраконазол - кетоконазол	Ингибиторы и субстраты изофермента <i>CYP3A4</i>
Противовирусные препараты - ингибиторы протеазы ВИЧ	Ингибиторы и субстраты изофермента <i>CYP3A4</i>. Ингибиторы протеазы ВИЧ такие как индинавир и ритонавир, могут повышать концентрацию метилпреднизолона в плазме крови. Метилпреднизолон может усиливать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, что будет приводить к снижению их концентрации в плазме крови.
Ингибиторы ароматазы - аминоглутетимид	Подавление функции надпочечников, индуцированное аминоглутетимидом может препятствовать эндокринным изменениям, вызванным длительной терапией препаратом Солу-Медрол.
Блокаторы кальциевых каналов - дилтиазем	Ингибиторы и субстраты изофермента <i>CYP3A4</i>
Пероральные контрацептивные препараты - этинилэстрадиол/ норэтиндрон	Ингибиторы и субстраты изофермента <i>CYP3A4</i>
Грейпфрутовый сок	Ингибитор изофермента <i>CYP3A4</i>
Иммунодепрессанты	Ингибиторы и субстраты изофермента <i>CYP3A4</i> .

Класс или тип лекарственного средства – лекарственное средство или вещество	Взаимодействие/эффект
- циклоспорин	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 НР, связанные с применением каждого из этих препаратов в качестве монотерапии, при их совместном применении могут возникать чаще. 2. При совместном применении этих препаратов были отмечены случаи возникновения судорог.
Иммунодепрессанты - циклофосфамид - такролимус	Субстраты изофермента <i>CYP3A4</i>
Антибиотики-макролиды - кларитромицин - эритромицин	Ингибиторы и субстраты изофермента <i>CYP3A4</i>
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - высокие дозы аспирина (ацетилсалициловой кислоты)	1. Вероятно повышение частоты случаев желудочно-кишечного кровотечения и образования язв при одновременном применении препарата Солу-Медрол и НПВП. 2. Метилпреднизолон может увеличивать клиренс ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в высоких дозах, в течение длительного периода, что может привести к снижению концентрации салицилатов в плазме крови и увеличить риск токсичности салицилатов при отмене метилпреднизолона. Следует с осторожностью назначать ацетилсалициловую кислоту в сочетании с препаратом Солу-Медрол.
Препараты, снижающие концентрацию калия в плазме крови	При одновременном применении препарата Солу-Медрол и препаратов, снижающих концентрацию калия в плазме крови (например, диуретиков, амфотерицина В) пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития гипокалиемии. Также следует учитывать, что существует повышенный риск развития гипокалиемии при одновременном применении препарата Солу-Медрол и ксантинов или β_2 -агонистов.

Возможно подавление реакций при проведении кожных проб при применении препарата Солу-Медрол.

Имеется риск развития аритмий у пациентов на фоне гипокалиемии, принимающих сердечные гликозиды.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В ряде исследований на животных показано, что введение высоких доз метилпреднизолона самкам может приводить к возникновению пороков развития у плода.

Однако, в ряде клинических исследований показано, что применение метилпреднизолона во время беременности, по-видимому, не вызывает врожденных аномалий. Так как адекватные исследования применения метилпреднизолона у человека не проводились, этот препарат следует применять во время беременности только после тщательной оценки соотношения польза-риск для матери и плода. В случае отмены препарата во время беременности после длительной терапии необходимо постепенно снизить дозу.

Метилпреднизолон легко проникают через плаценту. В одном ретроспективном исследовании выявлено увеличение случаев рождения детей с низкой массой тела у матерей, получавших метилпреднизолон. Риск рождения детей с низкой массой тела у людей зависит от дозы препарата и может быть минимизирован с помощью снижения дозы. Дети, рожденные от матерей, которые получали высокие дозы препарата Солу-Медрол во время беременности, должны тщательно обследоваться с целью выявления возможных симптомов гипопункции надпочечников. Хотя надпочечниковая недостаточность редко встречается у новорожденных, матери которых получали ГКС во время беременности.

Влияние метилпреднизолона на течение и исход родов неизвестно.

Отмечались случаи развития катаракты у новорожденных, матери которых принимали метилпреднизолон во время беременности.

Лактация

Метилпреднизолон проникает в грудное молоко в количествах, которые могут вызвать задержку роста и взаимодействие с эндогенными ГКС, поэтому при необходимости назначения препарата Солу-Медрол в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить (см. раздел 4.3).

Бензиловый спирт, применяемый в качестве растворителя, проникает через плаценту (см. раздел 4.4).

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

В связи с возможностью развития головокружения, нарушения зрения и слабости, при применении препарата Солу-Медрол следует соблюдать осторожность лицам, управляющим транспортными средствами и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой двигательной реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Следующие НР были отмечены при введении препарата Солу-Медрол способами, которые противопоказаны (интратекальное/эпидуральное): арахноидит, нарушение функции желудочно-кишечного тракта/мочевого пузыря, головная боль, менингит, парапарез/параплегия, судороги, нарушения чувствительности.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены НР по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы НР располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно-органный класс	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекционные заболевания, возникновение инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями, перитонит**.
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Сообщается, что у пациентов, получавших терапию метилпреднизолоном, отмечалась саркома Капоши. При отмене метилпреднизолона может наступить клиническая ремиссия.
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Лейкоцитоз.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции повышенной чувствительности (анафилактическая реакция, включая анафилаксию с наличием или без сосудистого коллапса, остановки сердца, бронхоспазма; анафилактоидная реакция), подавление реакций при проведении кожных проб.
<i>Эндокринные нарушения</i>	Нарушения менструального цикла, синдром Иценко-Кушинга, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, развитие синдрома «отмены» ГКС, снижение толерантности к глюкозе, повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах у пациентов с сахарным диабетом, задержка роста и процесса окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), липоматоз.

<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Метаболический ацидоз, повышение аппетита (что может привести к повышению массы тела), повышенное потоотделение, проявление латентного сахарного диабета, гипокалиемия.
<i>Психические нарушения</i>	Расстройства мышления, аффективные расстройства (включая лабильность настроения, депрессивное настроение, состояние эйфории, лекарственная зависимость, суицидальное мышление), психотические нарушения (включая манию, делизии, галлюцинации, шизофрению или ее обострение), спутанность сознания, нарушение психики, тревога, изменение личности, быстрая смена настроения, неадекватное поведение, бессонница, раздражительность.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Эпидуральный липоматоз, повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (доброкачественная внутричерепная гипертензия), судороги, парестезии, амнезия, головокружение, головная боль, вертиго.
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Хориоретинопатия, задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома, экзофтальм, вторичная грибковая или вирусная глазная инфекция, перфорация роговицы (при глазных проявлениях простого герпеса), нарушение четкости зрения.
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	Повышение или снижение артериального давления; нарушения ритма сердца (аритмия, брадикардия, тахикардия); хроническая сердечная недостаточность (у пациентов с предрасположенностью); отек легких; гипертрофическая кардиомиопатия у недоношенных детей; обморок; тромбоз, тромбоэмболия (в том числе тромбоэмболия легочной артерии); васкулит; тромбофлебит; приливы, у пациентов с острым и подострым инфарктом миокарда - распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы. Имеются сообщения о нарушениях ритма сердца и/или развитии циркуляторного коллапса, и/или об остановке сердца после

	быстрого в/в введения высоких доз метилпреднизолона (более 0,5 г, введенных в течение менее 10 минут). Во время и после в/в введения высоких доз метилпреднизолона также отмечались случаи брадикардии, однако они необязательно зависели от скорости или длительности инфузии.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Пептическая язва с возможным прободением и кровотечением, желудочное кровотечение, панкреатит, эзофагит (в том числе, язвенный), перфорация стенки кишечника, боль в животе, напряжение брюшной стенки, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, упорная икота.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Гепатит*, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы в плазме крови. Обычно эти изменения незначительны, не связаны с какими-либо клиническими синдромами и обратимы после прекращения лечения.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Ангioneвротический отек, атрофия кожи, стрии, петехии и экхимозы, снижение пигментации кожи, гиперпигментация, гирсутизм, сыпь, эритема, кожный зуд, крапивница, акне, медленное заживление ран, реакции в месте введения, истончение волос на голове, аллергический дерматит.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Остеонекроз, миопатия, мышечная слабость, остеопороз, патологические переломы, мышечная атрофия, нейропатическая артропатия, артралгия, миалгия, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз эпифизов трубчатых костей, разрывы сухожилий, в особенности, Ахиллова сухожилия.
<i>Нарушения со стороны водно-электролитного обмена</i>	Задержка натрия; задержка жидкости, повышенное выведение калия, гипокалиемический алкалоз.
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение концентрации мочевины в плазме крови, дислипидемия, повышение концентрации кальция в моче, гипокальциемия.
<i>Прочие</i>	Периферические отеки, повышенная утомляемость, слабость, жжение и покалывание (особенно в области

	промежности	после	внутривенного
	введения),	«стерильный	абсцесс»,
	увеличение или уменьшение подвижности		
	и количества сперматозоидов.		

- * Имеются сообщения о развитии гепатита на фоне внутривенного введения препарата.
 ** Основным и тяжелым осложнением при заболеваниях органов ЖКТ (перфорации стенок желудка и кишечника, панкреатите) является перитонит (см. раздел 4.4).

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 государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Тел.: +7 499 578 02 20, +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический синдром острой передозировки метилпреднизолоном не описан. Сообщения о случаях острой токсичности при передозировке метилпреднизолоном крайне редки. При хронической передозировке метилпреднизолоном могут наблюдаться симптомы синдрома Иценко-Кушинга.

Лечение

Специфического антидота не существует. Лечение симптоматическое.

Метилпреднизолон выводится при диализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: кортикостероиды системного действия;

глюкокортикоиды.
Код АТХ: H02AB04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат представляет собой инъекционную форму метилпреднизолона, синтетического ГКС, для внутримышечного (в/м) и внутривенного (в/в) введения.

Метилпреднизолон проникает 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 метилпреднизолона при системном применении. Метилпреднизолон не только оказывает существенное воздействие на воспалительный процесс и иммунный ответ, но также влияет на углеводный, белковый и жировой обмен. Кроме того, он влияет на сердечно-сосудистую систему, скелетные мышцы и центральную нервную систему.

Большинство показаний к применению метилпреднизолона обусловлено его 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.

Метилпреднизолон обладает сильным противовоспалительным действием, причем его активность превышает таковую преднизолона, а способность вызывать задержку воды и ионов натрия понижена по сравнению с преднизолоном.

Метаболизм и механизм противовоспалительного действия метилпреднизолона натрия сукцината сходны с таковыми для метилпреднизолона. При парентеральном введении эквивалентных количеств биологическая активность обоих соединений одинакова. При в/в введении соотношение активности метилпреднизолона натрия сукцината и гидрокортизона натрия сукцината, рассчитанное по уменьшению числа эозинофилов, составляет не менее 4:1. Это хорошо коррелирует с данными по относительной активности метилпреднизолона и гидрокортизона при пероральном введении. Доза в 4 мг метилпреднизолона оказывает такое же глюкокортикостероидное (противовоспалительное) действие, как и 20 мг гидрокортизона. Метилпреднизолон обладает лишь незначительной минералокортикостероидной активностью (200 мг метилпреднизолона эквивалентны 1 мг дезоксикортикостерона).

Метилпреднизолон обладает липолитической активностью, преимущественно распространяющейся на жировую клетчатку конечностей. Кроме того, метилпреднизолон проявляет липогенный эффект, который больше всего затрагивает область грудной клетки, шеи и головы. Все это приводит к перераспределению жирового депо в организме пациента. Метилпреднизолон оказывает катаболическое действие в отношении белков. Высвобождающиеся аминокислоты превращаются в процессе глюконеогенеза в печени в глюкозу и гликоген. Потребление глюкозы в периферических тканях снижается, что может

привести к гипергликемии и глюкозурии, особенно у пациентов с риском развития сахарного диабета.

Максимальная фармакологическая активность метилпреднизолона проявляется не на пике концентрации в плазме крови, а уже после него, следовательно, действие метилпреднизолона обусловлено в первую очередь его влиянием на активность ферментов.

Применение метилпреднизолона было исследовано при острых повреждениях спинного мозга в двух рандомизированных двойных слепых сравнительных национальных исследованиях острых травм спинного мозга (NASCIS 2 и 3). Эффект высокой дозы метилпреднизолона, введенной в виде начального болюса 30 мг/кг в/в в течение 15 минут с последующей непрерывной инфузией 5,4 мг/кг/час в течение 24 часов, спустя 45 минут после введения начальной дозы, был значительным для неврологического восстановления при введении пациентам в течение 8 часов после травмы (NASCIS 2), а восстановление двигательных функций было лучше у тех пациентов, которые начали лечение в течение 3–8 часов после травмы и получали препарат по той же схеме в течение 48 часов (NASCIS 3).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При любом способе введения метилпреднизолона натрия сукцинат в значительной степени и быстро гидролизует под действием холинэстераз с образованием активной формы - свободного метилпреднизолона. После в/в инфузии 30 мг/кг в течение 2 мин, или 1 г в течение 30–60 мин примерно через 15 мин достигается пик концентрации метилпреднизолона в плазме крови (около 20 мкг/мл). Спустя 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 концентрация метилпреднизолона в плазме крови, равная 34 мкг/100 мл. При в/м введении достигается более низкое пиковое значение, чем при в/в введении. Средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1 ч после в/м введения 40 мг метилпреднизолона и составляет 454 нг/мл. Через 12 ч концентрация метилпреднизолона в плазме крови снижается до 31,9 нг/мл, а через 18 ч – метилпреднизолон в крови не обнаруживается. Сравнение площадей под кривой «концентрация-время» указывает на одинаковую эффективность действия при в/в и в/м введении эквивалентных доз метилпреднизолона.

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 метилпреднизолона, 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.

Фармакотерапевтическое действие сохраняется даже тогда, когда концентрация метилпреднизолона в плазме крови уже не определяется. Длительность противовоспалительной активности метилпреднизолона примерно равна длительности подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы.

Распределение

Метилпреднизолон активно распределяется в ткани организма, проходит через гематоэнцефалический барьер и выделяется в грудное молоко. Объем распределения равен приблизительно 1,4 мл/кг. Связь метилпреднизолонa с белками плазмы крови (альбумином и кортикостероид-связывающим глобулином) - примерно 40 — 90 %.

Биотрансформация

Метаболизм метилпреднизолонa осуществляется в печени, преимущественно с помощью изофермента CYP3A4, и этот процесс качественно сходен с метаболизмом кортизола. Основными метаболитами являются 20 α -гидроксиметилпреднизолон и 20 β -гидрокси- 6 α -метилпреднизолон.

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.

Метилпреднизолон является субстратом изофермента CYP3A4. Изофермент CYP3A4 является основным изоферментом в наиболее распространенном подсемействе изоферментов CYP в печени взрослого человека. Этот изофермент катализирует бета-гидроксилирование стероидов – основной этап I фазы метаболизма как эндогенных, так и синтетических ГКС. Многие другие соединения также являются субстратами изофермента CYP3A4, некоторые из них (также как и другие препараты) влияют на метаболизм метилпреднизолонa с помощью индукции или ингибирования изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) метилпреднизолонa из плазмы крови составляет 2,3–4 ч и, вероятно, не зависит от пути введения. Общий клиренс 5–6 мл/мин/кг. Метилпреднизолон - ГКС с промежуточной продолжительностью действия. Его $T_{1/2}$ из организма человека составляет 12–36 ч. За счет внутриклеточной активности выявляется выраженное различие между $T_{1/2}$ метилпреднизолонa из плазмы крови и $T_{1/2}$ из организма в целом. Метаболиты выводятся в основном почками, как в несвязанной форме, так и в форме глюкуронидов и сульфатов, которые образуются преимущественно в печени и частично - в почках. После в/в введения метилпреднизолонa, меченного углеродом ^{14}C , 75 % общей радиоактивности выводится почками в течение 96 ч, 9 % выводится через кишечник в течение 5 дней и 20 % обнаруживается в желчи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Солу-Медрол, 500 мг, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Ллиофилизат:

натрия дигидрофосфата моногидрат
натрия гидрофосфат безводный;

Растворитель:

бензиловый спирт

вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Совместимость и стабильность растворов метилпреднизолона 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. Метилпреднизолон рекомендуется по возможности вводить отдельно от других лекарственных средств, в виде в/в болюсных инъекций, в/в капельной инфузии, через дополнительную капельницу как второй раствор или через инфузионный насос.

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.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

После восстановления растворителем

Химическая и физическая стабильность восстановленного лекарственного препарата подтверждена в течение 12 часов при температуре ниже 25 °C или при температуре 2–8 °C не более 48 часов.

После восстановления растворителем и дополнительного разведения для инфузии

Восстановленный и затем разведенный раствор 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, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Солу-Медрол, 500 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

500 мг действующего вещества во флаконы из бесцветного устойчивого к гидролизу стекла класса I (ЕФ), укупоренные пробками из бутилового каучука, обкатанные алюминиевыми колпачками, с пластмассовыми защитными крышками.

7,8 мл растворителя во флаконы из бесцветного устойчивого к гидролизу стекла класса I (ЕФ), укупоренные пробками из бутилового каучука, обкатанные алюминиевыми колпачками, с пластмассовыми защитными крышками.

Один флакон с лиофилизатом и один флакон с растворителем (1 комплект) вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Солу-Медрол, 1000 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

1000 мг действующего вещества во флаконы из бесцветного устойчивого к гидролизу стекла класса I (ЕФ), укупоренные пробками из бутилового каучука, обкатанные алюминиевыми колпачками, с пластмассовыми защитными крышками.

15,6 мл растворителя во флаконы из бесцветного устойчивого к гидролизу стекла класса I (ЕФ), укупоренные пробками из бутилового каучука, обкатанные алюминиевыми колпачками, с пластмассовыми защитными крышками.

Один флакон с лиофилизатом и один флакон с растворителем (1 комплект) вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Препараты для парентерального введения по возможности следует проверять визуально на предмет изменения цвета или появления частиц.

Инструкция по приготовлению препарата перед введением

Приготовление восстановленного раствора

С соблюдением асептики введите растворитель во флакон с лиофилизатом. Используйте только специальный растворитель.

Проколите иглой центр пробки так, чтобы был виден кончик иглы. Переверните флакон и отберите шприцем необходимое количество раствора.

Начальные дозы метилпреднизолона 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.

Приготовление раствора для инфузий

Приготовьте восстановленный раствор, как указано выше. Препарат может быть также введен в виде разведенных растворов, полученных путем смешивания исходного раствора препарата с 5% водным раствором декстрозы, с 0,9 % раствором натрия хлорида, с 5 % раствором декстрозы в 0,45 % или 0,9 % растворе натрия хлорида.

Совместимые растворы

Физико-химические данные по стабильности смесей для инфузий, т.е. лекарственного препарата Солу-Медрол восстановленного и затем разведенного для инфузий с помощью 5 % водного раствора декстрозы, 0,9 % раствора натрия хлорида, 5 % раствора декстрозы в 0,45 % растворе натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы в 0,9 % растворе натрия хлорида, подтверждают приемлемую совместимость лекарственного препарата с указанными растворами для инфузий.

Срок годности и условия хранения при использовании указаны в разделе 6.3.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192, США

Тел.: +1 (212) 733-23-23

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Адрес электронной почты: Russia@pfizer.com

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Адрес электронной почты: belarusro@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005683)-(РГ-RU) – Российская Федерация

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 10 июня 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Солу-Медрол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.