ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПРЕДНІЗОЛОН-ДАРНИЦЯ

(PREDNISOLONE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: prednisolone;

1 мл розчину містить преднізолону натрію фосфату в перерахуванні на преднізолон 30 мг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, динатрію фосфат додекагідрат, калію дигідрофосфат, етанол 96 %, пропіленгліколь, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка забарвлена рідина.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування. Глюкокортикоїди. Преднізолон. Код АТХ H02A B06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Чинить протизапальну, протиалергічну, імунодепресивну, протишокову та антитоксичну дію. У відносно великих дозах пригнічує активність фібробластів, синтез колагену, ретикулоендотелію і сполучної тканини (гальмування проліферативної фази запалення), затримує синтез і прискорює катаболізм білка у м’язовій тканині, але підвищує його синтез у печінці. Протиалергічні та імуносупресивні властивості лікарського засобу зумовлені гальмуванням розвитку лімфоїдної тканини з її інволюцією при тривалому застосуванні, зниженням кількості циркулюючих Т- і В-лімфоцитів, пригніченням дегрануляції тучних клітин пригніченням продукування антитіл.

Протишокова дія лікарського засобу зумовлена підвищенням реакції судин на ендо- та екзогенні судинозвужувальні речовини, з відновленням чутливості рецепторів судин до катехоламінів і підсиленням їх гіпертензивного ефекту, а також затримкою виведення з організму натрію і води.

Антитоксична дія лікарського засобу пов’язана зі стимуляцією у печінці процесів синтезу білка і прискоренням інактивації у ній ендогенних токсичних метаболітів і ксенобіотиків, а також із підвищенням стабільності клітинних мембран, зокрема гепатоцитів.

Підсилює у печінці депонування глікогену та синтез глюкози з продуктів білкового обміну. Підвищення рівня глюкози в крові активізує виділення інсуліну. Пригнічує захоплення глюкози жировими клітинами, що призводить до активації ліполізу. Однак внаслідок збільшення секреції інсуліну відбувається стимуляція ліпогенезу, що сприяє накопиченню жиру. Знижує всмоктування кальцію в кишечнику, підвищує вимивання його з кісток та екскрецію нирками. Пригнічує вивільнення гіпофізом адренокортикотропного гормону і β-ліпотропіну, у зв’язку з чим при тривалому застосуванні лікарський засіб може сприяти розвитку функціональної недостатності кори надниркових залоз.

Головними факторами, що обмежують тривалу терапію преднізолоном, є остеопороз і синдром Іценка-Кушинга. Преднізолон пригнічує секрецію тиреотропного та фолікулостимулюючого гормонів.

У високих дозах може підвищувати збудливість тканин мозку і сприяти зниженню порога судомної готовності.

Стимулює надмірну секрецію соляної кислоти і пепсину у шлунку, у зв’язку з чим може сприяти розвитку пептичної виразки.

Фармакокінетика.

При внутрішньом’язовому введенні всмоктується в кров швидко, але порівняно з досягненням максимального рівня у крові фармакологічний ефект лікарського засобу значно запізнюється і розвивається 2–8 годин. У плазмі крові більша частина преднізолону зв’язується з транскортином (кортизолзв’язуючим глобуліном), а при насиченні процесу – з альбуміном. При зниженні синтезу білка спостерігається зниження зв’язуючої здатності альбумінів, що може спричинити збільшення вільної фракції преднізолону і як наслідок – прояв його токсичної дії при застосуванні звичайних терапевтичних доз. Період напіввиведення у дорослих – 2–4 години, у дітей – коротший. Біотрансформується шляхом окиснення переважно у печінці, а також у нирках, тонкій кишці, бронхах. Окиснені форми глюкуронізуються або сульфатуються і у вигляді кон’югатів виводяться нирками.

Близько 20 % преднізолону екскретується з організму нирками у незміненому вигляді, невелика частина виділяється з жовчю.

При захворюваннях печінки метаболізм преднізолону уповільнюється і знижується ступінь його звязування з білками плазми крові, що призводить до збільшення періоду напіввиведення лікарського засобу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Внутрішньом’язове, внутрішньовенне введення:

– системні захворювання сполучної тканини: системний червоний вовчак, дерматоміозит, склеродермія, вузликовий періартрит, хвороба Бєхтєрєва;

– гематологічні захворювання: гостра гемолітична анемія, лімфогранулематоз, гранулоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, агранулоцитоз, різні форми лейкемії;

– шкірні хвороби: звичайна екзема, мультиформна ексудативна еритема, пухирчатка звичайна, еритродермія, ексфоліативний дерматит, себорейний дерматит, псоріаз, алопеція, адреногенітальний синдром;

– замісна терапія: Аддісонів криз;

– невідкладні стани: тяжкі форми неспецифічного виразкового коліту і хвороби Крона, шок (опіковий, травматичний, операційний, анафілактичний, токсичний, трансфузійний), астматичний статус, гостра недостатність кори надниркових залоз, печінкова кома, тяжкі алергічні та анафілактичні реакції, гіпоглікімічні стани.

Внутрішньосуглобове введення:

– хронічний поліартрит, остеоартрит великих суглобів, ревматоїдний артрит, посттравматичний артрит, артрози.

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу.

Паразитарні та інфекційні захворювання вірусної, грибкової або бактерійної етіології, що існують зараз або нещодавно перенесені: простий герпес, оперізувальний герпес (віремічна фаза), вітряна віспа, кір; амебіаз, стронгілоїдоз (встановлений або підозрюваний); системний мікоз; активний туберкульоз.

Поствакцинальний період (тривалість 10 тижнів: 8 тижнів до та 2 тижні після вакцинації), лімфаденіт після щеплення БЦЖ.

Імунодефіцитні стани, спричинені ВІЛ-інфекцією.

Захворювання шлунково-кишкового тракту: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, езофагіт, гастрит, гостра або латентна пептична виразка, нещодавно проведений анастомоз кишечника, неспецифічний виразковий коліт із загрозою перфорації або абсцедування, дивертикуліт.

Захворювання серцево-судинної системи: нещодавно перенесений інфаркт міокарда, декомпенсована хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, схильність до тромбоемболічної хвороби.

Захворювання ендокринної системи: декомпенсований цукровий діабет, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, хвороба Іценка-Кушинга.

Тяжка хронічна ниркова та/або печінкова недостатність (за винятком такого невідкладного стану, як печінкова кома), нефроуролітіаз.

Гіпоальбумінемія. Системний остеопороз. Міастенія гравіс. Тяжка міопатія. Продуктивна симптоматика при психічних захворюваннях, психози. Ожиріння (III–IV ступеня). Поліомієліт (за винятком форми бульбарного енцефаліту). Відкрито- та закритокутова глаукома, катаракта.

Для внутрішньосуглобових, *періартикулярних* ін’єкцій та *для* ін’єкцій в *оболонки сухожиль,* де наявна інфекція у ділянці введення або в оточуючих тканинах.

Для ін’єкцій безпосередньо в сухожилля.

Ін’єкції в спинальні або інші недіартродіальні суглоби.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Очікується, що спільне лікування з інгібіторами CYP3A, включаючи продукти, що містять кобіцистат, підвищує ризик системних побічних ефектів. Слід уникати такої комбінації, якщо користь не перевищує підвищений ризик системних кортикостероїдних побічних ефектів, у цьому випадку необхідний ретельний моніторинг за станом пацієнта.

Можливі реакції при одночасному застосуванні преднізолону з іншими лікарськими засобами:

з гормонами щитовидної залози, індукторами печінкових ферментів, зокрема з барбітуратами, фенітоїном, піримідоном, карбамазепіном, рифампіцином – послаблення ефектів преднізолону внаслідок збільшення його системного кліренсу;

з рифампіцином, рифабутином, карбамазепіном, фенобарбітоном, фенітоїном, примідоном, ефедрином і аміноглютетимідом – зниження терапевтичного ефекту внаслідок посилення метаболізму кортикостероїдів;

з естрогенами (включаючи пероральні контрацептиви, до складу яких входить естроген), циклоспорином, інгібіторами CYP3A4, зокрема еритроміцином, кларитроміцином, кетоконазолом, дилтіаземом, апрепітантом, ітраконазолом, олеандоміцином – посилення терапевтичних та токсичних ефектів преднізолону, тому можливо знадобиться коригування дози;

з етопозидом – можливе інгібування метаболізму кортикостероїдами *in vitro*. Це може призвести до збільшення як ефективності, так і токсичності етопозиду, тому необхідно проводити моніторинг;

з антацидами – зниження всмоктування преднізолону;

з похідними саліцилової кислоти та іншими нестероїдними протизапальними лікарськими засобами – підвищення ймовірності утворення кровотеч і виразок слизової оболонки шлунка. Преднізолон зменшує рівень похідних саліцилової кислоти у сироватці крові, збільшуючи їх нирковий кліренс, а виведення стероїдів може призвести до саліцилатної інтоксикації. Лікарський засіб збільшує ризик розвитку гепатотоксичних реакцій парацетамолу внаслідок індукції печінкових ферментів та утворення його токсичного метаболіту. Аспірин слід використовувати обережно в поєднанні з глюкокортикостероїдами пацієнтам з гіпопротромбінемією;

з кумариновими антикоагулянтами та варфарином – їх ефективність може бути посилена одночасною терапією кортикостероїдами. Тому, щоб уникнути спонтанної кровотечі необхідний ретельний моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (INR) або протромбінового часу;

з серцевими глікозидами – посилення токсичності останніх, а внаслідок виникаючої

гіпокаліємії – підвищення ризику розвитку аритмій;

з гіпоглікемічними засобами – пригнічення гіпоглікемічного ефекту пероральних цукрознижувальних засобів та інсуліну;

з гіпотензивними лікарськими засобами – зниження ефективності останніх;

з трициклічними антидепресантами – підсилення ознак депресії, спричиненої прийомом преднізолону, та підвищення внутрішньоочного тиску;

з імуносупресантами – підвищення ризику розвитку інфекцій та лімфоми або інших лімфопроліферативних порушень, пов'язаних з вірусом Епштейна-Барра;

з діуретиками (петльові, тіазидні та ацетазоламід), карбеноксолоном, проносними та протигрибковими (амфотерицин В) засобами – підвищення ризику розвитку гіпокаліємії, тому супутнього використання слід уникати. Існує також підвищений ризик гіпокаліємії з одночасним застосуванням теофіліну і при високих дозах кортикостероїдів одночасно з високими дозами бамбутеролу, фенотеролу, формотеролу, ритодрину, сальбутамолу, сальметеролу і тербуталіну. Преднізолон посилює ризик розвитку остеопорозу при одночасному застосуванні з амфотерицином та інгібіторами карбоангідрази;

з кетоконазолом – знижується метаболічний і нирковий кліренс метилпреднізолону, що також можливо з преднізолоном;

з міфепристоном – можливе зниження дії кортикостероїдів протягом 3–4 днів;

з *метотрексатом* – можливе підвищення ризику розвитку гематологічної токсичності;

з м-холіноблокаторами, антигістамінними лікарськими засобами, нітратами – підвищення внутрішньоочного тиску та зниження ефективності антигістамінних лікарських засобів;

з нейролептиками, карбутамідом, азатіоприном – збільшення ризику розвитку катаракти;

з естрогенами, анаболічними лікарськими засобами, пероральними контрацептивами – прояви гірсутизму та вугрів. Можливе посилення впливу глюкокортикоїдів, тому в даному випадку необхідне коригування дози;

з живими противірусними вакцинами і на тлі інших видів імунізацій – збільшення ризику активації вірусів та розвитку інфекцій. Високі дози кортикостероїдів погіршують імунну відповідь, тому слід уникати застосування живих вакцин (див. розділ «Особливості застосування»);

з міорелаксантами на тлі гіпокаліємії – збільшення вираженості та тривалості м'язової блокади на тлі застосування міорелаксантів;

з антихолінестеразними засобами – виникнення м'язової слабкості у хворих на міастенію (особливо у пацієнтів з міастенією гравіс) і зменшення впливу на холецистографічні рентгенівські середовища;

з мітотаном та іншими інгібіторами функції кори надниркових залоз – можуть зумовлювати підвищення дози лікарського засобу;

з протиблювальними засобами – посилення протиблювального ефекту;

з ізоніазидом, мексилетином, празиквантелом – зниження їх плазмових концентрацій;

з соматотропіном (у високих дозах) – зниження ефекту останнього;

з еритроміцином – може пригнічувати метаболізм деяких кортикостероїдів;

з фторхінолонами – пошкодження сухожилля;

з ретиноїдами і тетрациклінами – можливе підвищення внутрішньочерепного тиску;

з циклоспорином – підвищує плазмові концентрації преднізолону. Такий самий ефект можливий з ритонавіром. Спостерігалися випадки виникнення судом. Оскільки одночасне введення цих лікарських засобів спричиняє взаємне уповільнення метаболізму, імовірно, що судоми та інші побічні ефекти, пов'язані із застосуванням кожного з цих лікарських засобів як при монотерапії, так і при їх сумісному застосуванні, можуть виникати частіше. Сумісне застосування може спричинити збільшення концентрації інших лікарських засобів у плазмі крові.

При тривалій терапії преднізолон підвищує вміст фолієвої кислоти.

Лікарський засіб знижує вплив вітаміну D на всмоктування Ca^2 у порожнині кишечника.

Особливості застосування.

Протизапальні/імуносупресивні ефекти та інфекція.

З особливою обережністю призначають при імунодефіцитних станах (зокрема при СНІД або ВІЛ-інфекції).

Лікування лікарським засобом навіть у низьких дозах маскує ознаки і симптоми раніше існуючих інфекцій та тих, що розвинулися під час лікування (включаючи опортуністичні інфекції), та ускладнює їх діагностику. Тому, під час лікування слід уникати контакту з хворими на застуду чи іншими інфекціями.

Пригнічення запальної реакції та імунної функції підвищує сприйнятливість до інфекцій та тяжкість їх перебігу. Під час їх застосування можуть з'явитися нові інфекції. Отримані опортуністичні інфекції можуть бути фатальними. Клінічна картина часто може бути атиповою, а серйозні інфекції (такі як септицемія і туберкульоз) можуть бути замасковані і діагностуються вже у прогресуючій стадії.

При інфекційних захворюваннях (які не вказані в розділі «Протипоказання») і латентних формах туберкульозу лікарський засіб слід призначати тільки в комбінації з антибіотиками та протитуберкульозними засобами.

Особливе занепокоєння викликає вітряна віспа, оскільки ця незначна хвороба може бути смертельною для пацієнтів з імунодепресією. Пацієнтам (або батькам дітей), що не хворіли раніше на вітряну віспу, слід рекомендувати уникати тісного особистого контакту з хворими на вітряною віспу або оперізуючий герпес, і якщо вони піддаються впливу, то повинні звернутися за терміновою медичною допомогою. Пасивна імунізація імуноглобуліном вітряної віспи/Зостера (VZIG) необхідна для пацієнтів, які не мають імунітету, які отримують системні кортикостероїди або які використовували їх протягом попередніх трьох місяців.

Пацієнтам, які в період лікування перебували у контакті з хворими на кір або вітряну віспу, як профілактику слід призначити специфічні імуноглобуліни (протягом 10 днів після контакту). Необхідний особливий догляд та термінове лікування у випадку підтвердження діагнозу вітряної віспи. Кортикостероїди не слід припиняти, а доза може бути збільшена.

Під час лікування не слід проводити імунізацію живими вакцинами особам з порушенням імунної системи. Інактивовані (убиті) вакцини або анатоксини можуть бути застосовані, хоча їх ефекти можуть бути послаблені.

Під час тривалої терапії будь-якого інтеркурентного захворювання, травми або хірургічної маніпуляції необхідно тимчасово збільшити дозування. Якщо застосування кортикостероїдів завершене після тривалої терапії, можливо, виникне тимчасова необхідність повторного їх застосування. При інтеркурентних інфекціях, септичних станах необхідно одночасно проводити антибіотикотерапію.

Застосування при тяжких інфекційних захворюваннях (які не вказані у розділі «Протипоказання») можливе тільки на тлі специфічної антимікробної терапії.

Хронічна імуносупресія (наприклад, в умовах трансплантації органів) була пов’язана з підвищеним ризиком злоякісності.

Відміна застосування.

У пацієнтів, які отримували вищі за фізіологічні дози преднізолону (приблизно 7,5 мг преднізолону або еквіваленту) більше 3-х тижнів, припиняти лікування преднізолоном слід поступово. Лікування слід припиняти поступово, навіть якщо воно тривало менше 3-х тижнів, для таких груп пацієнтів:

– пацієнти, які проходять повторний курс лікування преднізолоном;

– пацієнти, яким повторний курс лікування був призначений протягом року після тривалого лікування (місяці, роки);

– пацієнти, які отримують понад 40 мг/добу преднізолону або еквіваленту;

– пацієнти з недостатністю надниркових залоз, причиною якої не є екзогенний прийом кортикостероїдів;

– пацієнти, які неодноразово приймали дози кортикостероїдів увечері.

Після припинення лікування можливе виникнення синдрому відміни, недостатності надниркових залоз, а також загострення захворювання, через яке був призначений преднізолон. Якщо після закінчення лікування преднізолоном спостерігається функціональна недостатність надниркових залоз, слід негайно відновити застосування лікарського засобу, а зменшення дози проводити дуже повільно і з обережністю (наприклад, добову дозу потрібно зменшувати на 2–3 мг протягом 7–10 днів). Після досягнення добової дози, що дорівнює 7,5 мг преднізолону, зменшення дози повинно бути повільніше, щоб гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система могла відновлюватися.

Різке припинення системного лікування кортикостероїдами до 3-х тижнів, є доречним, якщо не очікується рецидиву захворювання. Різке скасування дози до 40 мг добового преднізолону або еквіваленту протягом 3-х тижнів навряд чи призведе до клінічного пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у більшості пацієнтів.

Атрофія кори надниркових залоз розвивається при тривалій терапії і може зберігатися упродовж багатьох років після припинення лікування.

Стероїд-індукована вторинна недостатність надниркових залоз може бути знижена до мінімальної внаслідок поступового зменшення дози. Цей вид недостатності може зберігатися протягом декількох місяців після закінчення терапії, тому при будь-якій стресовій ситуації, що виникла в даний період, необхідно відновити терапію кортикостероїдами.

При раптовій відміні, особливо у разі попереднього застосування високих доз, виникає синдром відміни, який проявляється лихоманкою, зниженням апетиту, нудотою, блюванням, діареєю, загальмованістю, запамороченням, генералізованими кістково-м'язовими болями, астенією.

Порушення зору.

Може виникати порушення зору при системному та місцевому застосуванні кортикостероїдів. Якщо у пацієнта є симптоми погіршення зору або інші порушення зору, необхідно направити пацієнта до офтальмолога для оцінки можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому або рідкісні захворювання (такі як центральна серозна хоріоретинопатія (CSCR), про які повідомлялося після застосування системних і топічних кортикостероїдів.

Склеродермічний нирковий криз.

Необхідна обережність у лікуванні пацієнтів із системним склерозом через підвищену частоту (можливо, смертельної) ниркової кризи з гіпертонічною хворобою та зниженням рівня сечовиділення, що спостерігається при добовій дозі 15 мг або більше преднізолону. Тому, необхідно регулярно перевіряти кров'яний тиск і функцію нирок (s-креатинін). При підозрі на ниркову кризу слід ретельно контролювати артеріальний тиск.

Пацієнти літнього віку.

Загальні побічні ефекти системних кортикостероїдів можуть бути пов'язані з більш серйозними наслідками в літньому віці, особливо з остеопорозом, гіпертонією, гіпокаліємією, цукровим діабетом, схильністю до інфекцій і потоншення шкіри. Щоб уникнути небезпечних для життя реакцій, необхідно проводити ретельне клінічне спостереження (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Педіатрична популяція.

Так як кортикостероїди викликають затримку росту у дітей та підлітків, яке може бути незворотним – застосовувати тільки за абсолютними показаннями і під особливо ретельним наглядом лікаря. Лікування повинно бути обмежене мінімальною дозою протягом найкоротшого часу, щоб мінімізувати пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та затримки росту (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інші застереження.

Необхідно дотримуватися обережності та здійснювати регулярний моніторинг під час лікування глюкокортикоїдами, включаючи преднізолон, пацієнтів із:

– цукровим діабетом або із сімейним анамнезом діабету;

– глаукомою або із сімейним анамнезом глаукоми;

– гіпертонією або застійною серцевою недостатністю;

– печінковою недостатністю;

– епілепсією;

– остеопорозом – це має особливе значення для жінок в менопаузі;

– історією серйозних афективних розладів і особливо тих, що мали попередній анамнез кортикостероїдних психозів;

– виразковими захворюваннями;

– попередньою стероїдною міопатією;

– нирковою недостатністю;

– туберкульозом: хворі або рентгенологічні зміни характерні для туберкульозу. Проте, виникнення активного туберкульозу можна запобігти шляхом профілактичного застосування протитуберкульозної терапії;

– недавнім інфарктом міокарда (розрив);

– гіпотиреозом та наявними хронічними захворюваннями печінки (з порушенням її функції) – може бути посилений ефект кортикостероїдів;

– атрофією кори надниркових залоз, що розвивається під час тривалої терапії і може зберігатися протягом багатьох років після припинення лікування.

При порушенні толерантності до вуглеводів лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.

За необхідності застосування преднізолону на тлі прийому пероральних гіпоглікемізуючих лікарських засобів або антикоагулянтів необхідно коригувати режим дозування останніх.

У хворих на тромбоцитопенічну пурпуру лікарський засіб застосовують тільки внутрішньовенно.

Залежно від тривалості лікування і дози можливий негативний вплив лікарського засобу на метаболізм кальцію. Рекомендується профілактика остеопорозу, що особливо важливо у разі наявності у пацієнтів чинників ризику (серед яких – сімейна схильність, літній вік, постменопауза, недостатнє споживання білка і кальцію, надмірне паління, надмірне споживання алкоголю, а також зниження фізичної активності). Профілактика базується на достатньому споживанні кальцію і вітаміну D, включно з фізичною активністю.

Для зменшення побічних ефектів терапії преднізолоном виправданим є призначення відповідної дієти.

При застосуванні високих доз преднізолону упродовж тривалого періоду (30 мг/добу протягом як мінімум 4-х тижнів) можуть виникати оборотні порушення сперматогенезу, які зберігаються упродовж кількох місяців після припинення прийому лікарського засобу.

З особливою обережністю слід застосовувати лікарський засіб при печінковій та нирковій недостатності.

Слід особливо ретельно контролювати електролітний баланс при комбінованому застосуванні преднізолону з діуретиками. При тривалому лікуванні преднізолоном з метою профілактики гіпокаліємії необхідно призначати препарати калію і відповідну дієту у зв'язку з можливим підвищенням внутрішньоочного тиску і розвитку субкапсулярної катаракти.

Через небезпеку розвитку гіперкортицизму новий курс лікування кортизоном після проведеного раніше тривалого лікування преднізолоном протягом кількох місяців завжди потрібно починати з низьких початкових доз (за винятком використання за життєвими показниками).

При хворобі Аддісона слід уникати одночасного призначення барбітуратів через ризик виникнення гострої недостатності надниркових залоз (Аддісоновий криз).

З обережністю призначають після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда (у хворих з гострим, підгострим інфарктом міокарда є імовірність поширення осередку некрозу, уповільнення формування рубцевої тканини, розриву серцевого м'язу).

При вказівках на псоріаз в анамнезі преднізолон у високих дозах застосовують з особливою обережністю.

Якщо в анамнезі були судоми, преднізолон слід застосовувати тільки у мінімальних ефективних дозах.

З особливою обережністю слід застосовувати лікарський засіб при мігрені, наявності в анамнезі даних про деякі паразитарні захворювання (особливо при амебіазі).

Жінкам у період менопаузи необхідно обстежуватися щодо можливого виникнення остеопорозу.

Якщо під час лікування глюкокортикоїдами у пацієнтів виникають незвичайні стресові ситуації, рекомендується збільшення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час і після стресової ситуації.

Особливої уваги потребує питання застосування системних кортикостероїдів у хворих з існуючими або наявними в анамнезі тяжкими афективними розладами, що включають депресивний, маніакально-депресивний психоз, попередній стероїдний психоз.

Повідомлялося, що саркома Капоші спостерігається у пацієнтів, які отримують терапію кортикостероїдами. Припинення застосування кортикостероїдів може призвести до клінічної ремісії.

Пацієнтів та/або опікунів слід попередити щодо можливості розвитку серйозних побічних ефектів з боку психіки. Симптоми зазвичай проявляються протягом кількох днів або тижнів після початку лікування. Ризик виникнення даних побічних ефектів вищий при застосуванні високих доз, хоча рівні дози не дозволяють прогнозувати початок, тип, тяжкість або тривалість реакцій. Більшість реакцій зникає після зменшення дози або відміни лікарського засобу, хоча інколи є необхідним специфічне лікування. При розвитку подібних симптомів (тривожні психологічні симптоми, особливо якщо підозрюється депресивний настрій або суїцидальні думки) необхідно звернутися до лікаря. Також психічні розлади можуть спостерігатися під час або відразу після відміни глюкокортикоїдів, хоча такі реакції повідомляються нечасто.

Під час лікування преднізолоном не слід вживати алкоголь.

Клінічне обстеження має охоплювати дослідження серцево-судинної системи, рентгенологічне дослідження легенів, дослідження шлунка та дванадцятипалої кишки, системи сечовиділення, органів зору. Лабораторне обстеження має складатися із: загального аналізу крові, концентрації глюкози в крові і сечі, електролітів у плазмі крові.

При лікуванні глюкокортикоїдами протягом тривалого часу рекомендується регулярно контролювати артеріальний тиск, визначати рівень глюкози в сечі і крові, проводити аналіз калу на приховану кров, аналізи показників згортання крові, рентгенологічний контроль хребта, офтальмологічне обстеження (1 раз на 3 місяці).

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить натрій, тому пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту слід бути обережними під час його застосування.

Цей лікарський засіб містить пропіленгліколь, який може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Здатність кортикостероїдів перетинати плаценту змінюється між окремими лікарськими засобами. Однак, 88 % преднізолону інактивується при проходженні транс-плацентарного бар'єру плаценти.

Введення кортикостероїдів вагітним тваринам може призвести до порушень розвитку плода, включаючи розщеплення піднебіння (вовча паща), внутрішньоутробну затримку росту та вплив на ріст і розвиток мозку. Немає жодних доказів того, що кортикостероїди призводять до збільшення частоти вроджених аномалій, таких як розщеплення піднебіння/губи у людини. Однак, при застосуванні протягом тривалого періоду або багаторазово під час вагітності, кортикостероїди можуть збільшувати ризик внутрішньоутробної затримки росту плода. Гіпоадреналізм може, теоретично, виникати у новонароджених після передродового впливу кортикостероїдів, але зазвичай після народження зникає спонтанно і рідко є клінічно важливим. Як і всі ліки, кортикостероїди слід призначати тільки тоді, коли користь для матері та дитини переважає ризики. Однак, коли застосування кортикостероїдів необхідне, пацієнтів з нормальною вагітністю можна лікувати так, ніби вони не вагітні.

Пацієнти з прееклампсією або затримкою рідини потребують ретельного моніторингу.

Була описана депресія рівнів гормонів під час вагітності, але значення цього висновку не зрозуміле.

Грудне вигодовування.

У разі необхідності застосування лікарського засобу годування груддю слід припинити.

Кортикостероїди виділяються в невеликих кількостях в грудне молоко. Однак дози до 40 мг добового преднізолону навряд чи можуть викликати системні ефекти у немовляти. У немовлят

матерів, які приймають більш високі дози, можливе пригнічення функції надниркових залоз, але переваги грудного вигодовування можуть переважати будь-який теоретичний ризик. Рекомендується моніторинг немовляти щодо пригнічення функції надниркових залоз.

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

Цей лікарський засіб не має або має незначний вплив на нервову систему, тому пацієнтам, які лікуються преднізолоном, слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги та швидкості психічних і рухових реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Не допускається змішування та одночасне застосування преднізолону з іншими лікарськими засобами в одній і тій самій інфузійній системі або шприці!

Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного, внутрішньом'язового або внутрішньосуглобового введення. Доза преднізолону залежить від тяжкості захворювання.

Для лікування дорослих добова доза становить 4–60 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Дітям лікарський засіб призначати внутрішньом'язово (глибоко в сідничний м'яз) суворо за показаннями і під контролем лікаря: віком 6–12 років – 25 мг/добу, віком від 12 років – 25–50 мг/добу. Тривалість застосування та кількість введень лікарського засобу визначається індивідуально.

При хворобі Аддісона добова доза для дорослих становить 4–60 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

При тяжкій формі неспецифічного виразкового коліту – по 8–12 мл/добу (240–360 мг преднізолону) упродовж 5–6 днів, при тяжкій формі хвороби Крона – по 10–13 мл/добу (300–390 мг преднізолону) упродовж 5–7 днів.

При невідкладних станах преднізолон вводити внутрішньовенно, повільно (приблизно протягом 3 хвилин) або краплинно, в дозі 30–60 мг. Якщо внутрішньовенне вливання утруднене, лікарський засіб вводити внутрішньом'язово, глибоко. При цьому способі введення ефект розвивається повільніше. У разі необхідності лікарський засіб вводити повторно внутрішньовенно або внутрішньом'язово в дозі 30–60 мг через 20–30 хвилин.

За рішенням лікаря допускається збільшення зазначеної дози індивідуально у кожному конкретному випадку.

Дорослим доза преднізолону при внутрішньосуглобовому введенні становить 30 мг для великих суглобів, 10–25 мг – для суглобів середньої величини і 5–10 мг – для малих суглобів. Лікарський засіб вводити кожні 3 дні. Курс лікування – до 3 тижнів.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 6 років винятково за призначенням та під контролем лікаря. Дози та тривалість терапії лікар визначає індивідуально залежно від віку та тяжкості перебігу захворювання. При тривалому застосуванні у дітей можливе уповільнення росту, тому необхідно обмежуватися застосуванням мінімальних доз за визначеними показаннями протягом найкоротшого часу. Користь від лікування має перевищувати можливий ризик виникнення побічних ефектів.

Передозування.

У разі передозування можливі нудота, блювання, брадикардія, аритмія, посилення явищ серцевої недостатності, зупинка серця, гіпокаліємія, підвищення артеріального тиску, судоми м'язів, гіперглікемія, тромбоемболія, гострий психоз, запаморочення, головний біль, розвиток симптомів гіперкортицизму (збільшення маси тіла, розвиток набряків, артеріальна гіпертензія, глюкозурія, гіпокаліємія). У дітей при передозуванні можливе пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркovозалозної системи, синдром Іценка-Кушинга, зниження екскреції гормону росту, підвищення внутрішньочерепного тиску.

Лікування: припинення застосування лікарського засобу, симптоматична терапія, при необхідності – корекція електролітного балансу. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Розвиток тяжких побічних реакцій залежить від дози та тривалості лікування. Побічні реакції зазвичай розвиваються при тривалому лікуванні лікарським засобом, протягом короткого періоду ризик їх виникнення малоймовірний.

Наступні побічні ефекти можуть бути пов'язані з довгостроковим системним використанням кортикостероїдів із такою частотою:

Частота невідома (не можна оцінити з наявних даних).

З боку органів зору: підвищення внутрішньоочного тиску з можливим пошкодженням зорового нерва, глаукома, папіллоедема, набряк диска зорового нерва, задня субкапсулярна катаракта, центральна серозна хоріоретинопатія, витончення рогівки і склери, трофічні зміни рогівки, загострення очних вірусних і грибкових інфекцій, екзофтальм, нечіткість зору.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, метеоризм, неприємний присмак у роті, диспепсія, підвищення або зниження апетиту, гикавка, біль в епігастрії, діарея, ерозивний езофагіт, пептичні виразки з перфорацією і кровотечею, виразка стравоходу, кандидоз стравоходу, панкреатит, перфорація жовчного міхура, шлункова кровотеча, місцевий ілеїт та виразковий коліт.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: у період застосування лікарського засобу може спостерігатись підвищення АлТ, АсТ та лужної фосфатази, що зазвичай не є важливим та оборотне після відміни лікарського засобу.

З боку нирок та сечовидільної системи: підвищення ризику виникнення уратів, уралітів,

збільшення кількості лейкоцитів та еритроцитів в сечі без наявного пошкодження нирок, лейкоцитурія, склеродермічний нирковий криз*.

З боку ендокринної системи: зниження толерантності до глюкози, «стероїдний» цукровий діабет або маніфестація латентного цукрового діабету, підвищення потреби в інсуліні і пероральних цукрознижувальних лікарських засобах, гіперліпідемія, пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркововалозної системи, уповільнення росту у дітей та підлітків, затримка статевого розвитку у дітей, порушення менструального циклу, порушення вироблення статевих гормонів (аменорея), постклімактеричні кровотечі, синдром Іценка-Кушинга (місяцеподібне обличчя, ожиріння гіпофізарного типу, гірсутизм, підвищення артеріального тиску, дисменорея, аменорея, міастенія, стрії).

З боку обміну речовин, метаболізму: негативний баланс азоту та кальцію, порушення мінерального та електролітного балансу, гіпокаліємія, гіпокаліємічний алкалоз, підвищення апетиту. Побічні ефекти, зумовлені глюкокортикостероїдною активністю преднізолону: затримка рідини і Na (периферичні набряки), гіпернатріємія, гіпокаліємічний синдром – аритмія, міалгія або спазм м’язів, незвичайна слабкість і стомлюваність.

З боку нервової системи: периферичні нейропатії, парестезії, запаморочення, головний біль, вегетативні розлади, підвищення внутрішньочерепного тиску, що супроводжується блюванням, псевдопухлина мозочку, судоми.

З боку психіки[**]*:* дратівливість, делірій, дезорієнтація, ейфорія, галюцинації, депресія, параноя, нервозність, неспокій, тривожність, порушення сну, безсоння, еуфобія, схильність до суїциду, лабільний настрій, підвищення концентрації, психологічна залежність, манія, маніакально-депресивний психоз, загострення шизофренії, деменція, психози, епілептичні напади, когнітивна дисфункція (включаючи амнезію та порушення свідомості).

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпо- чи гіпертензія, брадикардія, аритмія, асистолія (внаслідок швидкого введення лікарського засобу), розвиток або збільшення проявів хронічної серцевої недостатності, атеросклероз, тромбоз, васкуліт, периферичні набряки, ЕКГ-зміни, характерні для гіпокаліємії. У хворих з гострим та підгострим інфарктом міокарда – розповсюдження осередку некрозу, уповільнення формування рубця, що може призвести до розриву серцевого м’яза.

З боку крові та лімфатичної системи: підвищення загальної кількості лейкоцитів при зниженні кількості еозинофілів, моноцитів та лімфоцитів. Маса лімфоїдної тканини зменшується. Може підвищуватись зсідання крові, гіперкоагуляція, що призводить до тромбозів, тромбоемболій.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи висип, свербіж шкіри, кропив’янку, гіперемію, набряк Квінке, анафілактичний шок.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: уповільнення процесу регенерації, петехії, синці, гематоми, екхімози, стрії, потоншання шкіри, гіпер- або гіпопігментація, вугри, схильність до розвитку піодермії, атрофія шкіри, телеангіектазія, гіпергідроз, акне, гірсутизм, пурпура, постстероїдний панікуліт, що характеризується появою еритематозу, гарячих підшірних потовщень протягом 2 тижнів після відміни лікарського засобу, саркома Капоші.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: уповільнення росту та процесів окостеніння у дітей (передчасне закриття епіфізарних зон росту), проксимальна міопатія, остеопороз, міалгія, розрив сухожиль та м’язів, м’язова слабкість, збільшення або зменшення

м’язової маси (атрофія), стероїдна міопатія, переломи хребта та довгих кісток, асептичний остеонекроз, патологічні переломи кісток.

Інфекції та інвазії: підвищена сприйнятливість і тяжкість інфекцій з маскуванням клінічних симптомів і ознак бактеріальних, вірусних, грибкових інфекцій, опортуністичні інфекції, рецидив туберкульозу.

Загальні розлади: нездужання, стійка гикавка при застосуванні лікарського засобу у високих дозах, недостатність надниркових залоз, що призводить до артеріальної гіпотензії, гіпоглікемія та летальні випадки у стресових ситуаціях, таких як хірургічне втручання, травма чи інфекція, якщо доза преднізолону не збільшена.

Реакції у місці введення: біль, печіння, зміни пігментації (депігментація, лейкодерма), атрофія шкіри, стерильні абсцеси, рідко – ліпоатрофія.

* Склеродермічний *нирковий криз*.

Серед різних субпопуляцій виникає склеродермальна ниркова криза. Найбільший ризик спостерігався у пацієнтів з дифузним системним склерозом. Найменший ризик зареєстрований у пацієнтів з обмеженим системним склерозом (2 %) та ювенальним системним склерозом (1 %).

** Реакції є спільними і можуть виникати як у дорослих, так і в дітей. У дорослих частота важких реакцій оцінюється в 5–6 %. Були повідомлення про психологічні ефекти при виведенні кортикостероїдів; частота невідома.

Симптоми відміни.

При раптовій відміні лікарського засобу можливий синдром відміни, тяжкість симптомів залежить від ступеня атрофії надниркових залоз, спостерігається головний біль, нудота, блювання, біль у черевній порожнині, запаморочення, анорексія, слабкість, зміни настрою, летаргія, жар, міалгія, артралгія, риніт, екзема, кон’юнктивіт, болісний свербіж шкіри, втрата маси тіла. У більш тяжких випадках – тяжкі психічні порушення та гіпотензія, підвищення внутрішньочерепного тиску, набряк диска зорового нерва викликаний набряком мозку, стероїдний псевдоревматизм у пацієнтів з ревматизмом, летальні випадки.

У деяких випадках симптоми відміни можуть мати або нагадують клінічний рецидив захворювання, від якого пацієнт проходить лікування.

Педіатрична популяція.

Підвищений внутрішньочерепний тиск з набряком диску зорового нерва у дітей (псевдопухлина мозку) – виникає зазвичай після відміни лікування. Затримка росту у дітей та підлітків.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, в холодильнику (при температурі від 2 ºС до 8 ºС).

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Преднізолон не можна змішувати і застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами в одній і тій самій інфузійній системі або в одному шприці.

При змішуванні розчину преднізолону з гепарином утворюється осад.

Несумісний з аерозолями симпатоміметичних засобів для лікування бронхіальної астми у дітей (небезпека розвитку паралічу дихання).

Упаковка.

По 1 мл в ампулі; по 3 або по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.