

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Солу-Кортеф
(Solu-Cortef®)**

Склад:

діюча речовина: hydrocortisone;

1 флакон містить 100 мг гідрокортизону у вигляді натрію гідрокортизону сукцинату;

допоміжні речовини: натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат безводний.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: від білого до майже білого кольору ліофілізат.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати кортикостероїдів для системного застосування. Глюкокортикоїди. Гідрокортизон. Код АТХ N02A B09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Глюкокортикоїди природнього та синтетичного походження є стероїдними гормонами кори надниркових залоз.

Природні глюкокортикоїди (гідрокортизон та кортизон), які також мають властивість затримувати сіль, застосовуються як замісна терапія при недостатності кори надниркових залоз. Їх синтетичні аналоги використовуються при розладах багатьох систем органів в першу чергу через їх протизапальний ефект.

Гідрокортизону натрію сукцинат має таку ж саму метаболічну та протизапальну дію, як гідрокортизон. При парентеральному введенні еквімолярних кількостей обидві сполуки демонструють однакову біологічну активність. Ефір гідрокортизону натрію сукцинат має високу розчинність у воді, що дає змогу негайно ввести внутрішньовенно високі дози гідрокортизону в малому об'ємі розчинника. Це особливо важливо, коли необхідно швидко досягти високого рівня гідрокортизону в крові. Після внутрішньовенного введення гідрокортизону натрію сукцинату помітний ефект проявляється впродовж однієї години та зберігається протягом змінного періоду.

Глюкокортикоїди виявляють значні та різноманітні метаболічні ефекти. Крім того, ці препарати змінюють імунну відповідь організму на різні збудники.

Після внутрішньовенного введення показник відносної активності метилпреднізолону натрію сукцинату та гідрокортизону натрію сукцинату, що характеризується зменшенням кількості еозинофілів, становить п'ять до одного. Цей показник відповідає показнику відносної активності пероральних форм метилпреднізолону та гідрокортизону.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення здоровим чоловікам разової дози гідрокортизону натрію сукцинату, що перевищує 20 мг, спостерігалася нелінійна фармакокінетика гідрокортизону. Відповідні параметри фармакокінетики гідрокортизону представлено у таблиці нижче.

Середні показники фармакокінетики гідрокортизону після внутрішньовенного введення разових доз

Показники	Здорові дорослі чоловіки (вік 21-29 років, N 6)			
Доза (мг)	5	10	20	40
Загальна концентрація ($AUC_{0-\infty}$; нг·год/мл)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Кліренс (мл/хв/м ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Об'єм розподілу у стані рівноваги (V_{dss} ; л)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Період напіввиведення ($t_{1/2}$; год)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

$AUC_{0-\infty}$ – площа під кривою від нуля до нескінченності.

Абсорбція

На 10 хвилині після внутрішньовенного введення здоровим чоловікам разових доз гідрокортизону натрію сукцинату 5, 10, 20 і 40 мг максимальні концентрації препарату становили 312, 573, 1095 і 1854 нг/мл відповідно. Гідрокортизону натрію сукцинат швидко абсорбується після внутрішньом'язового введення.

Розподіл

Гідрокортизон широко розповсюджується у тканинах організму, проходить через гематоенцефалічний бар'єр та проникає у грудне молоко. Об'єм розподілу гідрокортизону у стані рівноваги становить приблизно від 20 до 40 л (див.таблицю). Гідрокортизон зв'язується з глікопротеїном транскортином (кортикостероїдзв'язуючий глобулін) та альбуміном. У людей зв'язування гідрокортизону з білками плазми становить приблизно 92%.

Біотрансформація

Гідрокортизон (тобто кортизол) метаболізується речовиною 11 β -HSD2 до кортизону і далі до дигідрокортизону та тетрагідрокортизону. До інших метаболітів належать дигідрокортизол, 5 α -дигідрокортизол, тетрагідрокортизол та 5 α -тетрагідрокортизол. Кортизон може перетворюватися на кортизол за допомогою 11 β -гідроксистероїд дегідрогенази 1 типу

(11 β -HSD1).

Гідрокортизон також метаболізується за допомогою CYP3A4 до 6 β -гідроксикортизолу (6 β -ОНF), кількість 6 β -ОНF складає 2,8–31,7% від загальної кількості утворених метаболітів. Цей показник демонструє високу міжіндивідуальну мінливість біотрансформації.

Виведення

Введена доза майже повністю виводиться протягом 12 годин. У разі введення гідрокортизону натрію сукцинату шляхом внутрішньом'язової ін'єкції виведення препарату є подібним до виведення після внутрішньовенної ін'єкції.

Клінічні характеристики.

Показання.

Стани, при яких бажано отримати швидкий і інтенсивний ефект від дії кортикостероїдів.

Ендокринні розлади:

- первинна або вторинна недостатність кори надниркових залоз;
- гостра недостатність кори надниркових залоз;
- застосування у передопераційний період, у разі тяжкої травми або захворювання пацієнтам з недостатністю кори надниркових залоз або у разі сумнівів щодо резервних функцій кори надниркових залоз;
- шок, нечутливий до традиційної терапії, коли є або підозрюється недостатність кори надниркових залоз;
- вроджена гіперплазія надниркових залоз;
- негнійний тиреоїдит;
- гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісним новоутворенням.

Розлади неендокринного походження

Ревматичні захворювання, як допоміжна терапія для короточасного застосування (щоб допомогти пацієнтові пережити гострий епізод або загострення) при таких захворюваннях:

- гострий і підгострий бурсит;
- гострий подагричний артрит;
- гострий неспецифічний тендосиновіт;
- анкілозуючий спондиліт;
- епікондиліт;
- посттравматичний остеоартрит;
- псоріатичний артрит;
- ревматоїдний артрит, у тому числі ювенільний ревматоїдний артрит (окремі випадки можуть вимагати призначення підтримуючої терапії низькими дозами препарату);
- синовіт при остеоартриті.

Колагенози, під час загострення або як підтримуюча терапія в окремих випадках таких захворювань:

- гострий ревматичний кардит;
- системний дерматоміозит (поліміозит);
- системний червоний вовчак.

Дерматологічні захворювання:

- бульозний герпетиформний дерматит;
- ексфоліативний дерматит;
- фунгоїдний мікоз;
- пухирчатка;
- тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса – Джонсона);
- тяжка форма псоріазу;
- тяжка форма себорейного дерматиту.

Алергічні стани: контроль тяжких алергічних станів або алергічних станів, що призводять до втрати працездатності та не піддаються традиційному лікуванню, при таких захворюваннях:

- гострий неінфекційний набряк гортані;
- атопічний дерматит;
- бронхіальна астма;
- контактний дерматит;
- реакції гіперчутливості до лікарських препаратів;
- сироваткова хвороба;
- трансфузійні реакції типу кропив'янки.

Офтальмологічні захворювання: тяжкі гострі і хронічні алергічні та запальні процеси з ураженням очей, такі як:

- алергічний кон'юнктивіт;
- алергічні крайові виразки рогівки;
- запалення переднього сегмента ока;
- хоріоретиніт;
- дифузний задній увеїт і хоріоїдит;
- очна форма оперізуючого лишая;
- ірит та іридоцикліт;
- кератит;
- неврит зорового нерва;
- симпатична офтальмія.

Шлунково-кишкові захворювання: щоб допомогти пацієнтові пережити критичний період при таких захворюваннях:

- виразковий коліт (системна терапія);
- регіональний ентерит (системна терапія).

Респіраторні захворювання:

- аспіраційний пневмоніт;
- бериліоз;
- фульмінантний або дисемінований туберкульоз легень, при одночасному застосуванні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією;
- синдром Лефлера, який не піддається лікуванню іншими засобами;

- саркоїдоз.

Гематологічні захворювання:

- набута (аутоімунна) гемолітична анемія;
- вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія;
- еритробластопенія (еритроцитарна анемія);
- ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура дорослих (лише внутрішньовенно; внутрішньом'язове застосування протипоказане);
- вторинна тромбоцитопенія дорослих.

Неопластичні захворювання, паліативне лікування таких захворювань:

- гострий лейкоз у дітей;
- лейкози і лімфоми у дорослих.

Стани, що супроводжуються набряком: для індукції діурезу або ремісії протеїнурії при нефротичному синдромі, без уремії, ідіопатичного типу або внаслідок червоного вовчака.

Невідкладні стани:

- шок, який розвинувся внаслідок недостатності кори надниркових залоз, або шок, нечутливий до традиційної терапії, у разі можливої недостатності кори надниркових залоз;
- гострі алергічні стани (астматичний статус, анафілактичні реакції, укуси комах тощо), які не проходять після застосування епінефрину.

Інше:

- трихінельоз із залученням нервів або міокарда;
- туберкульозний менінгіт із субарахноїдальною блокадою або загрозою блокади, при якому застосовується сумісно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією.

Протипоказання.

Гідрокортизону натрію сукцинат протипоказаний:

- пацієнтам із підвищеною чутливістю до діючої речовини або будь-якої із допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад»;
- пацієнтам із системною грибковою інфекцією;
- для інтратекального введення, якщо препарат не входить до складу деяких схем хіміотерапії;
- для епідурального введення;
- пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів, протипоказане застосування живих або атенуйованих вакцини (див. розділ «Особливості застосування»).

При ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі дорослих внутрішньом'язове застосування протипоказане. Для цього показання можливе лише внутрішньовенне застосування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гідрокортизон метаболізується 11 β -гідроксистероїд дегідрогеназою 2 типу (11 β -HSD2) та ферментом цитохрому P450 3A4 (CYP3A4). Фермент CYP3A4 каталізує 6 β -гідроксильовання стероїдів, що є важливим етапом метаболізму фази I ендogenous і синтетичних кортикостероїдів. Багато інших сполук також є субстратами CYP3A4. Деякі з них проявляли вплив на метаболізм глюкокортикоїдів шляхом індукції (активації) або пригнічення ферменту CYP3A4.

ІНГІБІТОРИ CYP3A4. Препарати, що можуть знижувати печінковий кліренс та підвищувати плазмову концентрацію гідрокортизону. При застосуванні інгібітора CYP3A4 (наприклад кетоконазолу, ітраконазолу, кларитроміцину або грейпфрутового соку), включаючи інгібітори ВІЛ - протеази (наприклад ритонавір) та препарати, що посилюють фармакокінетику гідрокортизону (наприклад лікарські засоби, які містять кобіцистат та використовуються для лікування ВІЛ), може бути потрібним зменшити дозу гідрокортизону, щоб уникнути явищ токсичності стероїду.

ІНДУКТОРИ CYP3A4. Препарати, що можуть підвищувати печінковий кліренс та знижувати плазмову концентрацію гідрокортизону. При застосуванні індуктора CYP3A4 (наприклад рифампіну, карбамазепіну, фенобарбіталу та фенітоїну) може бути потрібне підвищення дози гідрокортизону, щоб досягти бажаної терапевтичної відповіді на лікування.

СУБСТРАТИ CYP3A4. У присутності іншого субстрату CYP3A4 печінковий кліренс гідрокортизону може змінюватися, що потребує відповідного коригування дози препарату. Небажані явища, що виникають при окремому застосуванні кожного із препаратів, можуть частіше виникати при їх сумісному застосуванні.

ЕФЕКТИ, ЩО НЕ ЗУМОВЛЕНІ CYP3A4. Інші взаємодії між лікарськими засобами та ефекти, що виникають на фоні застосування гідрокортизону, описані нижче та складають перелік і опис найпоширеніших та/або клінічно важливих взаємодій між лікарськими засобами або ефектів, які спостерігаються під час застосування гідрокортизону.

Антибактеріальні препарати: ізоніазид – ІНГІБІТОР CYP3A4.

Антибіотики, протитуберкульозні препарати: рифампін – ІНДУКТОР CYP3A4.

Пероральні антикоагулянти: - вплив кортикостероїдів на пероральні антикоагулянти може варіювати. Існують повідомлення про підсилення та послаблення дії антикоагулянтів при їх сумісному застосуванні з кортикостероїдами. Для підтримання бажаного ефекту антикоагулянтів необхідно контролювати показники згортання крові.

Протисудомні препарати: карбамазепін – ІНДУКТОР CYP3A4 (і СУБСТРАТ); фенобарбітал, фенітоїн – ІНДУКТОРИ CYP3A4.

Антихолінергічні препарати: блокатори нервово-м'язової передачі – кортикостероїди можуть впливати на дію антихолінергічних препаратів.

1) Під час сумісного застосування високих доз кортикостероїдів і антихолінергічних препаратів, наприклад блокаторів нервово-м'язової передачі, спостерігалися випадки гострої міопатії (див. розділ «Особливості застосування. Вплив на опорно-руховий апарат»).

2) У пацієнтів, які отримували кортикостероїди, зафіксований антагонізм ефектів блокування нервово-м'язової передачі панкуронію і векуронію. Ця взаємодія може спостерігатися при застосуванні всіх конкурентних блокаторів нервово-м'язової передачі.

Антихолінестеразні препарати: - стероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних препаратів при міастенії гравіс.

Протидіабетичні препарати: - кортикостероїди можуть підвищувати концентрацію глюкози в крові, тому пацієнтам може бути потрібна корекція дози протидіабетичних препаратів.

Протиблювотні препарати: апрепітант, фозапрепітант – ІНГІБІТОРИ CYP3A4 (і СУБСТРАТИ).

Протигрибкові препарати: ітраконазол, кетоконазол – ІНГІБІТОРИ CYP3A4 (і СУБСТРАТИ).

Противірусні препарати: інгібітори ВІЛ - протеази – ІНГІБІТОРИ CYP3A4 (і СУБСТРАТИ).

1) Інгібітори протеази, наприклад індинавір та ритонавір, можуть підвищувати концентрації кортикостероїдів у плазмі крові.

2) Кортикостероїди можуть індукувати метаболізм інгібіторів ВІЛ - протеази, що призводить до зниження концентрацій інгібіторів у плазмі крові.

Інгібітори ароматази: аміноглютетимід – пригнічення надниркових залоз, викликане аміноглютетимідом, може призводити до загострення ендокринних порушень, що виникли на фоні тривалої терапії глюкокортикоїдами.

Блокатори кальцієвих каналів: дилтіазем – ІНГІБІТОР CYP3A4 (і СУБСТРАТ).

Естрогени (включаючи пероральні контрацептиви, що містять естрогени) – ІНГІБІТОР CYP3A4 (і СУБСТРАТ). Естрогени можуть потенціювати ефекти гідрокортизону шляхом підвищення концентрації транскортину, що в свою чергу зменшує кількість гідрокортизону, доступного для метаболізму. Може бути потрібне коригування дози гідрокортизону, якщо до постійного режиму дозування додають або вилучають естрогени.

Грейпфрутовий сік – ІНГІБІТОР CYP3A4.

Імуносупресанти: циклоспорин – ІНГІБІТОР CYP3A4 (і СУБСТРАТ). При сумісному застосуванні циклоспорину та кортикостероїдів можливе підвищення активності обох препаратів. У пацієнтів, що отримували таку комбінацію препаратів, спостерігалися судоми.

Імуносупресанти: циклофосфамід, такролімус – СУБСТРАТИ CYP3A4.

Макролідні антибіотики: кларитроміцин, еритроміцин – ІНГІБІТОРИ СУРЗА4 (і СУБСТРАТИ).

Макролідні антибіотики: тролеандоміцин – ІНГІБІТОР СУРЗА4.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): ацетилсаліцилова кислота у високих дозах.

1) При сумісному застосуванні НПЗП та кортикостероїдів може підвищуватися частота кровотеч і виразок шлунково-кишкового тракту.

2) Кортикостероїди здатні підвищувати кліренс високих доз аспірину, що може спричинити низькі рівні саліцилатів у сироватці крові.

Припинення застосування кортикостероїдів може спричинити підвищення сироваткового рівня саліцилатів, що може призвести до зростання ризику інтоксикації саліцилатами.

Калійнезберігаючі діуретики: у пацієнтів, які отримують кортикостероїди сумісно з калійнезберігаючими діуретиками, необхідно ретельно відстежувати можливий розвиток гіпокаліємії. Також, підвищений ризик гіпокаліємії існує при комбінованому застосуванні кортикостероїдів з амфотерицином В, ксантинами або антагоністами β 2-адренорецепторів. При сумісному застосуванні амфотерицину В та гідрокортизону зафіксовано випадки збільшення міокарда та застійної серцевої недостатності.

Особливості застосування.

Імуносупресивний ефект/Підвищення сприйнятливості до інфекцій

Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій, маскувати деякі ознаки інфекцій та під час застосування кортикостероїдів можуть виникати нові інфекції. Також при застосуванні кортикостероїдів резистентність організму до інфекцій та здатність організму локалізувати інфекцію можуть бути зниженими.

Розвиток інфекцій у будь-якій ділянці тіла за участі різноманітних збудників (включаючи вірусні, бактеріальні, грибові, протозойні інфекції та інфекції спричинені гельмінтами) може бути пов'язаний як з монотерапією кортикостероїдами, так і із застосуванням кортикостероїдів у комбінації з іншими імуносупресивними препаратами, які впливають на клітинний імунітет, гуморальний імунітет або функцію нейтрофілів. Такі інфекції можуть бути легкого ступеня, але можуть бути тяжкого ступеня і іноді мати летальний наслідок. Зі збільшенням дози кортикостероїдів підвищується частота розвитку інфекційних ускладнень.

Пацієнти, які отримують імуносупресанти, більш сприйнятливі до інфекційних захворювань порівняно зі здоровими людьми. Наприклад, вітряна віспа чи кір можуть мати більш тяжкий перебіг або навіть летальний наслідок у дітей або дорослих, які не перенесли ці хвороби в минулому та приймають кортикостероїди.

Пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів, не можна вводити живі або атенуйовані вакцини. Таким пацієнтам допускається введення вбитих або інактивованих вакцин, однак відповідь на такі вакцини може бути зниженою. Пацієнтам, які отримують кортикостероїди в неімуносупресивних дозах, показане проведення процедур імунізації.

У разі активного дисемінованого або фульмінантного туберкульозу гідрокортизон можна застосовувати для лікування захворювання лише у поєднанні з відповідною протитуберкульозною схемою лікування. Якщо застосування кортикостероїдів показане пацієнтам з латентним туберкульозом або туберкуліновою реактивністю, необхідне ретельне спостереження, оскільки захворювання може знову активуватися. Під час тривалої кортикостероїдної терапії такі пацієнти повинні отримувати хіміопрофілактику.

У пацієнтів, які отримували кортикостероїди, зафіксовано випадки саркоми Капоші. Припинення терапії може призводити до її клінічної ремісії.

Значення кортикостероїдів для лікування септичного шоку є суперечливим, оскільки у ранніх дослідженнях спостерігалися як позитивні, так і негативні результати їх застосування. Пізніше було встановлено, що додаткова терапія кортикостероїдами демонструє позитивні ефекти у пацієнтів із септичним шоком та недостатністю надниркових залоз. Втім, кортикостероїди не рекомендується призначати як стандартну терапію септичного шоку. Після систематичних переглядів результатів короткотривалої терапії високими дозами кортикостероїдів не отримано даних, що обґрунтовують користь такого лікування. Однак метааналіз та перегляд даних показали, що довші курси лікування (5-11 днів) низькими дозами кортикостероїдів можуть зменшувати рівень смертності, особливо у пацієнтів із септичним шоком, що потребує введення вазопресорних препаратів.

Очікується, що супутнє застосування інгібіторів СYP3A, включаючи препарати, що містять кобіцистат, підвищує ризик системних побічних ефектів. Рекомендується уникати застосування такої комбінації препаратів, за винятком випадків, коли користь від лікування переважає підвищений ризик системних побічних ефектів кортикостероїдів. Стан пацієнтів, які отримують подібну терапію, слід моніторити з метою виявлення ознак системних побічних ефектів кортикостероїдів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на імунну систему

Існує ризик розвитку алергічних реакцій. Рідко повідомлялося про випадки шкірних реакцій, а також анафілактичних/анафілактоїдних реакцій (наприклад бронхоспазм) у пацієнтів, які отримували парентеральну терапію кортикостероїдами. Тому перед введенням препарату слід вжити відповідних застережних заходів, особливо пацієнтам з алергічними реакціями до будь-яких лікарських засобів в анамнезі.

Вплив на ендокринну систему

Пацієнтам, які отримують кортикостероїдну терапію і переносять незвичний стрес, до, під час і після такої стресової ситуації показано застосування кортикостероїдів швидкої дії у підвищених дозах.

Тривале застосування фармакологічних доз кортикостероїдів може призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (вторинна недостатність кори надниркових залоз). Тяжкість і тривалість спричиненої недостатності кори надниркових залоз у різних пацієнтів варіює та залежить від дози, частоти і часу введення, а також тривалості терапії глюкокортикоїдами.

Крім того, раптове припинення застосування глюкокортикоїдів може спричинити гостру недостатність кори надниркових залоз із летальним наслідком.

Прояви вторинної медикаментозної недостатності кори надниркових залоз можна мінімізувати шляхом поступового зменшення дози. Такий тип відносної недостатності може зберігатися протягом багатьох місяців після завершення лікування. Якщо протягом цього періоду у пацієнта виникає будь-яка стресова ситуація, гормональну терапію слід відновити.

Також після раптової відміни глюкокортикоїдів може розвиватися синдром відміни стероїдних препаратів, який, найімовірніше, не пов'язаний із недостатністю кори надниркових залоз. Синдром має такі симптоми: анорексія, нудота, блювання, млявість, головний біль, підвищення температури тіла, біль у суглобах, лущення шкіри, міалгія, втрата маси тіла та/або артеріальна гіпотензія. Вважається, що перелічені ефекти є наслідком раптової зміни концентрації глюкокортикоїдів та не пов'язані з низькими рівнями кортикостероїдів.

Глюкокортикоїди не слід застосовувати пацієнтам із хворобою Кушинга, оскільки ці препарати здатні спричиняти або загострювати синдром Кушинга.

У пацієнтів із гіпотиреозом спостерігається посилення дії кортикостероїдів.

Вплив на метаболізм та харчування

Кортикостероїди, включаючи гідрокортизон, можуть підвищувати рівень глюкози в крові, сприяти розвитку цукрового діабету або погіршувати перебіг вже існуючого цукрового діабету у пацієнтів, які отримують тривалу терапію кортикостероїдами.

Вплив на психіку

Під час застосування кортикостероїдів можуть виникати психічні розлади від ейфорії, безсоння, перепадів настрою та змін особистості до явних проявів психозу. Також на фоні терапії кортикостероїдами може загострюватись існуюча емоційна нестабільність або схильність до психозу.

При застосуванні системних стероїдів можуть розвиватися потенційно тяжкі побічні реакції з боку психіки. Зазвичай симптоми виникають через декілька днів або тижнів після початку лікування. Більшість реакцій проходять після зменшення дози або відміни препарату, хоча може знадобитися специфічна терапія. Після припинення застосування кортикостероїдів спостерігалися психічні розлади з невідомою частотою. Пацієнтам та особам, які піклуються про них, слід порадити звернутися за медичною допомогою, якщо вони спостерігають розвиток тривожних симптомів з боку психіки, особливо якщо спостерігається пригнічення настрою або суїцидальні думки. Пацієнтів та осіб, які піклуються про них слід попередити про психічні порушення, які можуть виникати під час або відразу після поступового зниження/відміни дози системних стероїдів.

Вплив на нервову систему

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з міастенією гравіс.

При інтратекальному/епідуральному введенні препарату спостерігалися тяжкі небажані явища (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні протипоказаними шляхами введення (інтратекально/епідурально) спостерігалися такі побічні реакції: арахноїдити, функціональні шлунково-кишкові

розлади/порушення функції сечового міхура, головний біль, менінгіти, парепарез/параплегія, судоми, розлади чутливості. Частота виникнення цих явищ невідома.

Повідомлялося про розвиток епідурального ліпоматозу у пацієнтів, які приймали кортикостероїди, зазвичай при тривалому застосуванні у високих дозах.

Вплив на органи зору

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

Тривале застосування кортикостероїдів може спричиняти розвиток задньої субкапсулярної катаракти і ядерної катаракти (зокрема у дітей), екзофтальму або підвищення внутрішньоочного тиску, що може призводити до розвитку глаукоми з можливим пошкодженням зорових нервів. У пацієнтів, які отримують глюкокортикоїди, також може прискорюватися розвиток вторинних грибкових і вірусних інфекцій ока.

Під час системного або місцевого застосування кортикостероїдів можуть надходити повідомлення про порушення зору. Якщо у пацієнта присутні такі симптоми, як розмитий зір чи інші порушення зору, пацієнта необхідно направити на огляд до офтальмолога, щоб визначити можливі причини, включаючи катаракту, глаукому або рідкісні захворювання, такі як центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХР), про яку повідомляли після системного або місцевого застосування кортикостероїдів. ЦСХР може призводити до відшарування сітківки (див. розділ «Побічні реакції»).

Вплив на серце

Небажаний вплив глюкокортикоїдів на серцево-судинну систему, такий як розвиток дисліпідемії та артеріальної гіпертензії, у пацієнтів з уже існуючими факторами ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи може підвищувати ризик додаткових серцево-судинних ефектів, якщо застосовувати глюкокортикоїди у високих дозах і тривалими курсами. Відповідно, кортикостероїди слід розсудливо застосовувати таким пацієнтам, а також приділяти увагу модифікації ризиків і у разі необхідності проводити додатковий моніторинг серцевої діяльності. Застосування низької дози може знижувати частоту розвитку ускладнень кортикостероїдної терапії.

Системні кортикостероїди слід з обережністю застосовувати при застійній серцевій недостатності і виключно за умови нагальної потреби.

Вплив на судини

Під час терапії кортикостероїдами повідомлялося про випадки тромбозу, включаючи венозну тромбоемболію. Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявністю тромбоемболічних розладів або схильністю до них.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Вплив на шлунково-кишковий тракт

Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти розвиток гострого панкреатиту.

Відсутні докази прямого зв'язку між застосуванням кортикостероїдів та появою пептичних виразок під час лікування. Втім, терапія глюкокортикоїдами може маскувати симптоми

пептичних виразок, у результаті чого перфорації та кровотечі виникають без суттєвого болю. Лікування глюкокортикоїдами може маскувати перитоніт або інші симптоми таких розладів з боку шлунково-кишкового тракту, як перфорації, обструкції чи панкреатит. При комбінованому застосуванні з НПЗП ризик появи виразок шлунково-кишкового тракту зростає.

Кортикостероїди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з неспецифічним виразковим колітом, якщо існує ймовірність розвитку перфорації, абсцесу або іншої піогенної інфекції, також при дивертикуліті, нещодавніх кишкових анастомозах, активних або латентних пептичних виразках.

Вплив на гепатобіліарну систему

Повідомлялося про розлади з боку гепатобіліарної системи, які можуть мати оборотний характер після припинення терапії. Отже, необхідно належним чином спостерігати за станом пацієнтів.

У пацієнтів із захворюваннями печінки може спостерігатися посилена дія гідрокортизону через суттєве погіршення метаболізму та виведення препарату.

Вплив на опорно-руховий апарат

Під час застосування високих доз кортикостероїдів зафіксовано випадки гострої міопатії, що найчастіше спостерігалася у пацієнтів із розладами нервово-м'язової передачі (наприклад, міастенією гравіс) або у пацієнтів, які отримували супутню терапію антихолінергічними препаратами, наприклад блокаторами нервово-м'язової передачі (наприклад, панкуроній). Така гостра міопатія має генералізований характер, може вражати очні і дихальні м'язи та призводити до квадрипарезу. Можливе підвищення рівня креатинкінази. Після припинення терапії кортикостероїдами клінічне покращення або повне одужання може наставати у період від декількох тижнів до кількох років.

Остеопороз зазвичай виникає на фоні тривалого застосування високих доз глюкокортикоїдів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із остеопорозом.

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з нирковою недостатністю.

Результати досліджень

Гідрокортизон може спричиняти підвищення артеріального тиску, затримку солі і води в організмі, а також збільшувати екскрецію калію. Пацієнти можуть потребувати обмеження солі у раціоні харчування та застосування дієтичних добавок калію. Всі кортикостероїди підвищують екскрецію кальцію.

Травми, отруєння та ускладнення після процедури

Системні кортикостероїди не показані і тому не мають бути застосовані для лікування при черепно-мозковій травмі. У багатоцентровому дослідженні виявлено підвищений рівень летальності через 2 тижні і через 6 місяців після травми у пацієнтів, які застосовували метилпреднізолону натрію сукцинат, порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо. Причинного зв'язку з лікуванням метилпреднізолону натрію сукцинатом не встановлено.

Інше

Оскільки ускладнення терапії глюкокортикоїдами залежить від дози і тривалості лікування, у кожному окремому випадку слід оцінити співвідношення користі та ризиків, визначивши дозу препарату, тривалість лікування та застосування щоденної чи переривчастої терапії.

Рекомендується обирати найменшу дозу кортикостероїду, що дає змогу контролювати стан хворого. У разі можливості зменшення дози таке зменшення має бути поступовим.

Аспірин та нестероїдні протизапальні препарати слід з обережністю застосовувати у комбінації з кортикостероїдами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

На фоні застосування системних кортикостероїдів зафіксовано випадки кризи феохромоцитом, що може мати летальний наслідок. Кортикостероїди можна призначати пацієнтам з діагностованою або підозрюваною феохромоцитомою тільки після ретельної оцінки переваг та ризиків лікування.

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про синдром лізису пухлини (СЛП) у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, включаючи гематологічні злоякісні новоутворення та тверді пухлини, після застосування системних кортикостероїдів окремо або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами. Необхідно уважно стежити за станом пацієнтів з високим ризиком виникнення СЛП, таких як пацієнти з пухлинами з високою швидкістю проліферації, великим пухлинним навантаженням та високою чутливістю до цитотоксичних засобів, та вживати належних запобіжних заходів.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг на флакон для ін'єкцій, тобто він практично не містить натрію). Цей лікарський засіб містить 0,4 ммоль (9,37 мг) натрію на флакон для ін'єкцій. Це слід враховувати при застосуванні доз понад 200 мг пацієнтам, які перебувають на дієті з обмеженням вживання натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування у період вагітності

Дослідження на тваринах показали, що введення високих доз кортикостероїдів, включаючи гідрокортизон, вагітним самицям може спричинити вади розвитку плода. Однак, кортикостероїди не спричиняють вроджених аномалій плода при застосуванні вагітним жінкам. Оскільки належні дослідження впливу кортикостероїдів на репродуктивну функцію людини не проводилися, цей препарат можна застосовувати під час вагітності тільки після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків лікування для матері і плода.

Деякі кортикостероїди легко проходять крізь плаценту. У деяких ретроспективних дослідженнях спостерігали підвищення частоти народження дітей з низькою масою тіла у матерів, які отримували кортикостероїди. У людей ризик низької маси тіла новонароджених залежить від дози препарату. Цей ризик можна мінімізувати шляхом застосування низьких доз кортикостероїдів. Стан дітей, матері яких отримували високі дози кортикостероїдів, слід ретельно моніторити щодо виявлення ознак недостатності кори надниркових залоз. Кортикостероїди не мають відомого впливу на переходи або пологи.

У малюків, матері яких отримували тривалу терапію кортикостероїдами під час вагітності, спостерігали випадки катаракти.

Застосування у період годування груддю

Кортикостероїди виділяються у грудне молоко. Оскільки належних досліджень впливу глюкокортикоїдів на репродуктивну систему людини не проводили, під час годування груддю цей лікарський засіб слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення переваг і ризиків лікування для матері та дитини.

Репродуктивна функція

У дослідженнях на тваринах було виявлено негативний вплив кортикостероїдів на репродуктивну функцію.

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

Вплив кортикостероїдів на здатність керувати транспортними засобами або використовувати інші механізми не оцінювався. Після лікування кортикостероїдами можливий розвиток таких небажаних ефектів, як синкопе, вертиго і судом. У разі наявності вищезгаданих ефектів пацієнтам не слід керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Шлях введення: для внутрішньовенного (болюсно, краплинно) або внутрішньом'язового застосування.

Для внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції приготувати розчин, додаючи у флакон (дотримуючись правил антисептики) 2 мл бактеріостатичної води для ін'єкцій або 0,9 % розчину NaCl для ін'єкцій. У разі внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції подальше розведення не потрібне.

Для внутрішньовенної інфузії розчин, приготований як описано вище, можна у разі потреби розвести 5 % водним розчином декстрози (або ізотонічним розчином хлориду натрію, або 5 % розчином декстрози в ізотонічному розчині хлориду натрію, якщо у пацієнта немає затримки натрію в організмі). Розчин, який містить 100 мг гідрокортизону натрію сукцинату, можна розводити до 100–1000 мл. З мікробіологічної точки зору приготований розчин для інфузії слід застосовувати негайно.

Розчин для інфузії необхідно готувати в асептичних умовах.

З мікробіологічної точки зору розчин слід використати негайно, за винятком випадків, коли метод відкриття/відновлення/розведення виключає ризик мікробіологічного забруднення. Якщо розчин не використаний негайно, відповідальність за час і умови зберігання під час використання несе користувач.

У разі коли бажано вводити невеликий об'єм рідини, гідрокортизону натрію сукцинат, еквівалентний 100–3000 мг гідрокортизону, можна розвести до 50 мл вищезгаданими

розчинниками. Отриманий розчин є стабільним впродовж мінімум 4 годин.

Препарати для парентерального введення слід перевіряти візуально щодо зміни кольору розчину або появи часток у приготованому розчині. Якщо у приготованому розчині спостерігається зміна кольору розчину або поява часток, даний препарат слід відбракувати.

Для первинної невідкладної допомоги перевага надається застосуванню шляхом внутрішньовенної ін'єкції. Після проведення первинної невідкладної допомоги рекомендується застосовувати ін'єкційні засоби більш тривалої дії або пероральні засоби. Лікування слід починати з внутрішньовенного введення засобу впродовж періоду від 30 секунд до 10 хвилин (наприклад, початкове введення гідрокортизону натрію сукцинату у дозі, еквівалентній 100 мг гідрокортизону, або до 500 мг і більше).

Вимоги до дозування можуть бути змінені, дозування слід підбирати індивідуально, залежно від захворювання, яке лікується, його тяжкості та реакції пацієнта протягом усього періоду лікування. У кожному окремому випадку необхідно завжди приймати рішення відповідно до співвідношення ризик/користь.

Слід застосовувати найнижчу можливу дозу кортикостероїду, що дає змогу контролювати стан хворого під час лікування, протягом найкоротшого періоду часу. Правильну підтримуючу дозу слід визначати шляхом невеликого зменшення початкової дози лікарського засобу через відповідні проміжки часу до досягнення найнижчої дози, яка підтримує адекватну клінічну відповідь.

Високодозову кортикостероїдну терапію потрібно проводити до стабілізації стану пацієнта – зазвичай не довше ніж 48–72 години.

І хоча небажані ефекти високою мірою пов'язані з застосуванням високих доз, у поодиноких випадках пептична виразка також може виникати під час короткочасної терапії кортикостероїдами. Тому можна рекомендувати застосування профілактичної терапії антацидними засобами.

У разі необхідності проведення терапії високими дозами гідрокортизону впродовж періоду більше ніж 48–72 години може розвиватися гіпернатріємія. За таких умов бажано замінити гідрокортизону натрію сукцинат кортикостероїдним засобом, що містить метилпреднізолону натрію сукцинат, який спричиняє незначну або зовсім не спричиняє затримку натрію в організмі.

Якщо після тривалої терапії необхідно припинити прийом лікарського засобу, його слід відміняти поступово, а не раптово (див. розділ «Особливості застосування»).

Початкова доза гідрокортизону, що еквівалентна гідрокортизону натрію сукцинату, становить від 100 мг до 500 мг (або більше) залежно від тяжкості стану.

Застосування такої дози можна повторювати з інтервалами 2, 4 або 6 годин, що визначається відповіддю пацієнта на лікування і його клінічним станом.

Пацієнти, які перенесли тяжкий стрес після проведення кортикостероїдної терапії, повинні підлягати ретельному спостереженню на предмет виявлення ознак та симптомів недостатності кори надниркових залоз.

Терапія кортикостероїдами застосовується як допоміжна і не замінює традиційну терапію.

У пацієнтів із захворюванням печінки ефект може бути підсиленим (див. розділ «Особливості застосування»), і для таких пацієнтів може бути розглянуто зменшення дози.

Діти.

Дітям, у т.ч. немовлятам, дозу лікарського засобу можна зменшити, однак при визначенні дози слід керуватися більшою мірою тяжкістю стану і відповіддю пацієнта на лікування, а не його віком або масою тіла. Добова доза повинна становити не менше 25 мг.

При тривалому застосуванні кортикостероїдів слід ретельно спостерігати за ростом та розвитком організму дитини. Ріст може прискоритись після припинення системної терапії кортикостероїдами.

У дітей, які отримують тривале лікування глюкокортикоїдами по декілька разів на добу, може спостерігатися затримка росту. Застосування такої схеми лікування повинно обмежуватися найбільш серйозними показаннями.

Діти, які отримують тривале лікування кортикостероїдами, мають особливий ризик, пов'язаний із підвищенням внутрішньочерепного тиску.

Високі дози кортикостероїдів можуть спричиняти розвиток панкреатиту у дітей.

Повідомлялося про випадки виникнення гіпертрофічної кардіоміопатії після введення гідрокортизону недоношеним немовлятам, тому слід проводити відповідну діагностику та моніторинг серцевої функції та структури.

Передозування.

Клінічного синдрому передозування гідрокортизону натрію сукцинатом не існує.

Гідрокортизон виводиться шляхом діалізу.

Побічні реакції.

Наведені нижче побічні реакції є типовими для всіх системних кортикостероїдів. Їхнє включення до цього переліку не обов'язково означає, що конкретне явище спостерігалось при застосуванні цієї конкретної лікарської форми.

Інформація щодо частоти виникнення побічних реакцій відсутня.

Інфекції та інвазії: опортуністичні інфекції, інфекційні захворювання.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невстановлені (включаючи кісти та поліпи): повідомлялося про розвиток саркоми Капоші у пацієнтів, які отримували кортикостероїди.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкоцитоз.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції, анафілактоїдні

реакції.

З боку ендокринної системи: кушингоїдний стан, пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, синдром відміни стероїдів.

З боку метаболізму та харчування: метаболічний ацидоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні (або в пероральних гіпоглікемічних препаратах при цукровому діабеті), погіршення стану існуючого цукрового діабету, ліпоматоз, підвищення апетиту (що може призводити до збільшення маси тіла).

З боку психіки: афективні розлади (включаючи депресію, ейфорію, афективну лабільність, медикаментозну залежність, суїцидальне мислення), психотичні розлади (включаючи манію, марення, галюцинації та шизофренію), психічні розлади, зміна особистості, тривога, перепади настрою; патологічна поведінка, безсоння, дратівливість.

З боку нервової системи: епідуральний ліпоматоз, підвищення внутрішньочерепного тиску, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, судоми, амнезія, когнітивні розлади, запаморочення, головний біль.

Розлади з боку органів зору: центральна серозна хоріоретинопатія; катаракта, глаукома, екзофтальм, розпливчастий зір (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

З боку серця: застійна серцева недостатність (у пацієнтів зі схильністю до цього), гіпертрофічна кардіоміопатія у недоношених новонароджених.

З боку судин: тромбоз, артеріальна гіпертензія та гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: легенева емболія, гаспінг-синдром, гикавка.

З боку шлунково-кишкового тракту: пептична виразка (з можливою перфорацією і кровотечею), перфорація кишечника, шлункова кровотеча, панкреатит, езофагіт, здуття живота, біль у животі, діарея, диспепсія, нудота.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, екхімоз, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії на шкірі, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіпопигментація шкіри.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: м'язова слабкість, міалгія, міопатія, атрофія м'язів, остеопороз, остеонекроз, патологічні переломи, нейропатична артропатія, артралгія; затримка росту.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нерегулярний менструальний цикл.

Загальні розлади та реакції у місці введення: порушення одужання, периферійний набряк, втома, слабкість, реакції в місці ін'єкції.

Дослідження: підвищення внутрішньоочного тиску, зниження толерантності до вуглеводів, підвищення рівня цукру в крові, зниження рівня калію у крові, підвищення рівня кальцію в сечі, підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази крові, підвищення рівня сечовини крові, пригнічення реакцій на шкірні проби*, збільшення маси тіла.

Травми, отруєння та ускладнення процедур: компресійний перелом хребта, розрив сухожилля.

*Не належить до визначених термінів Медичного словника для уповноважених регуляторних органів.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими медичними продуктами, окрім тих, що наведені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

Порошок у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці або по 25 флаконів без вторинної упаковки в піддоні для транспортування.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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