

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Солу-Кортеф®

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и
внутримышечного введения, 100 мг

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Бельгия НВ, Бельгия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Гидрокортизон метаболизируется 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (11 β -HSD2) и изоферментом системы цитохрома P450 – CYP3A4. Изофермент CYP3A4 катализирует 6 β -гидроксилирование ГКС, что является ключевым этапом 1-й фазы метаболизма эндогенных и синтетических ГКС. Многие соединения также являются субстратами изофермента CYP3A4; некоторые из них изменяют метаболизм глюкокортикоидов путем индуцирования (положительной регуляции) или ингибирования изофермента CYP3A4. <i>Ингибиторы изофермента CYP3A4</i> Могут снижать печеночный клиренс и повышать концентрации гидрокортизона в	Взаимодействие с другими лекарственными средствами Гидрокортизон метаболизируется 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (11 β -HSD2) и изоферментом системы цитохрома P450 – CYP3A4. Изофермент CYP3A4 катализирует 6 β -гидроксилирование ГКС, что является ключевым этапом 1-й фазы метаболизма эндогенных и синтетических ГКС. Многие другие соединения также являются субстратами изофермента CYP3A4; некоторые из них изменяют метаболизм глюкокортикоидов путем индуцирования (положительной регуляции) или ингибирования изофермента CYP3A4. <i>Ингибиторы изофермента CYP3A4</i> Могут снижать печеночный клиренс и повышать концентрации гидрокортизона в

плазме. При одновременном применении ингибитора изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина и грейпфрутового сока) может потребоваться снижение дозы гидрокортизона во избежание стероидной токсичности. <i>Индукторы изофермента CYP3A4</i> Могут повышать печеночный клиренс и снижать концентрации гидрокортизона в плазме. При одновременном применении индуктора изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, карбамазепина, фенobarбитала и фенитоина) может потребоваться повышение дозы гидрокортизона для достижения необходимого ответа. <i>Субстраты изофермента CYP3A4</i> При наличии другого субстрата изофермента CYP3A4 печеночный клиренс гидрокортизона может изменяться, что требует соответствующей коррекции дозы. Существует вероятность того, что нежелательные явления, связанные с применением любого из этих лекарственных средств по отдельности, при их одновременном применении будут встречаться чаще. <i>Эффекты, обусловленные не изоферментом CYP3A4</i> Другие взаимодействия и эффекты, которые могут возникать при одновременном применении гидрокортизона, описаны в таблице 2 ниже.	плазме. При одновременном применении ингибитора изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина и грейпфрутового сока) может потребоваться снижение дозы гидрокортизона во избежание стероидной токсичности. <i>Индукторы изофермента CYP3A4</i> Могут повышать печеночный клиренс и снижать концентрации гидрокортизона в плазме. При одновременном применении индуктора изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, карбамазепина, фенobarбитала и фенитоина) может потребоваться повышение дозы гидрокортизона для достижения необходимого ответа. <i>Субстраты изофермента CYP3A4</i> При наличии другого субстрата изофермента CYP3A4 печеночный клиренс гидрокортизона может изменяться, что требует соответствующей коррекции дозы. Существует вероятность того, что нежелательные явления, связанные с применением любого из этих лекарственных средств по отдельности, при их одновременном применении будут встречаться чаще. <i>Эффекты, обусловленные не изоферментом CYP3A4</i> Другие взаимодействия и эффекты, которые могут возникать при одновременном применении гидрокортизона, описаны в таблице 2 ниже.
---	---

В таблице 2 приводится список и описание наиболее распространенных и/или клинически значимых лекарственных взаимодействий или эффектов гидрокортизона.

Таблица 2. Важные лекарственные взаимодействия или взаимодействия с веществами/эффекты гидрокортизона

Класс или тип препаратов - ПРЕПАРАТ или ВЕЩЕСТВО	Взаимодействие/э ффект
Антибактериальные средства - ИЗОНИАЗИД	ИНГИБИТОР изофермента СУР3А4
Антибиотики, противотуберкулезные средства - РИФАМПИЦИН	ИНДУКТОР изофермента СУР3А4
Антикоагулянты (пероральные)	ГКС оказывают различное влияние на пероральные антикоагулянты. Имеются сообщения как о повышении, так и об уменьшении эффективности антикоагулянтов при одновременном применении с ГКС. Таким образом, для сохранения необходимого антикоагулянтного эффекта необходимо контролировать показатели свертывания крови.
Противоэпилептические средства - КАРБАМАЗЕПИН	ИНДУКТОР (и СУБСТРАТ) изофермента СУР3А4

В таблице 2 приводится список и описание наиболее распространенных и/или клинически значимых лекарственных взаимодействий или эффектов гидрокортизона.

Таблица 2. Важные лекарственные взаимодействия или взаимодействия с веществами/эффекты гидрокортизона

Класс или тип препаратов - ПРЕПАРАТ или ВЕЩЕСТВО	Взаимодействие/э ффект
Антибактериальные средства - ИЗОНИАЗИД	ИНГИБИТОР изофермента СУР3А4
Антибиотики, противотуберкулезные средства - РИФАМПИЦИН	ИНДУКТОР изофермента СУР3А4
Антикоагулянты (пероральные) - АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К	ГКС оказывают различное влияние на пероральные антикоагулянты. Имеются сообщения как о повышении, так и об уменьшении эффективности антагонистов витамина К (например, варфарин, аценокумарол, флуиндион) при одновременном применении с ГКС. Таким образом, для сохранения необходимого антикоагулянтного эффекта необходимо контролировать показатели свертывания крови.
Противоэпилептические средства	ИНДУКТОР (и СУБСТРАТ)

Противоэпилептические средства - ФЕНОБАРБИТАЛ - ФЕНИТОИН	ИНДУКТОРЫ изофермента СУРЗА4	-	КАРБАМАЗЕПИН	СУРЗА4
Н-холинолитики - НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БЛОКАТОРЫ	ГКС могут влиять на эффективность антихолинергических средств. 1) Имеются сообщения о развитии острой миопатии при одновременном применении высоких доз ГКС и Н-холинолитиков, таких как нервно-мышечные блокаторы (см. дополнительную информацию в разделе «Особые указания», «Влияние на скелетно-мышечную систему»).	Противоэпилептические средства - ФЕНОБАРБИТАЛ - ФЕНИТОИН	Н-холинолитики - НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БЛОКАТОРЫ	ИНДУКТОРЫ изофермента СУРЗА4
Ингибиторы холинэстеразы	ГКС могут уменьшать эффективность ингибиторов холинэстеразы при лечении миастении gravis.			ГКС могут влиять на эффективность антихолинергических средств. 1) Имеются сообщения о развитии острой миопатии при одновременном применении высоких доз ГКС и Н-холинолитиков, таких как нервно-мышечные блокаторы (см. дополнительную информацию в разделе «Особые указания», «Влияние на скелетно-мышечную систему»).
Гипогликемические препараты	Поскольку ГКС могут увеличивать		Ингибиторы холинэстеразы	ГКС могут уменьшать эффективность ингибиторов холинэстеразы при

	концентрацию глюкозы в крови, может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов.		лечения миастении gravis.
Противорвотные препараты - АПРЕПИТАНТ - ФОСАПРЕПИТАНТ	ИНГИБИТОРЫ (и СУБСТРАТЫ) изофермента СYP3A4	Гипогликемические препараты	Поскольку ГКС могут увеличивать концентрацию глюкозы в крови, может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов.
Противогрибковые средства - ИТРАКОНАЗОЛ - КЕТОКОНАЗОЛ	ИНГИБИТОРЫ (и СУБСТРАТЫ) изофермента СYP3A4	Противорвотные препараты - АПРЕПИТАНТ - ФОСАПРЕПИТАНТ	ИНГИБИТОРЫ (и СУБСТРАТЫ) изофермента СYP3A4
Противовирусные средства - ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ	ИНГИБИТОРЫ (и СУБСТРАТЫ) изофермента СYP3A4 1) Ингибиторы протеазы, такие как индинавир и ритонавир, могут повышать концентрации ГКС в плазме крови. 2) ГКС могут усиливать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, что приводит к снижению их концентрации в плазме крови.	Противогрибковые средства - ИТРАКОНАЗОЛ - КЕТОКОНАЗОЛ	ИНГИБИТОРЫ (и СУБСТРАТЫ) изофермента СYP3A4
Ингибиторы ароматазы - АМИНОГЛУТЕТИМИД	Аминоглютетимид-индуцированная супрессия функции надпочечников может усугублять эндокринные изменения, вызванные длительным применением ГКС.	Противовирусные средства - ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ	ИНГИБИТОРЫ (и СУБСТРАТЫ) изофермента СYP3A4 1) Ингибиторы протеазы, такие как индинавир и ритонавир, могут повышать концентрации ГКС в плазме крови. 2) ГКС могут усиливать метаболизм ингибиторов протеазы ВИЧ, что приводит к снижению их концентрации в плазме крови.
Блокатор кальциевых каналов - ДИЛТИАЗЕМ	ИНГИБИТОР (и СУБСТРАТ) изофермента СYP3A4	Ингибиторы ароматазы - АМИНОГЛУТЕТИМИД	Аминоглютетимид-индуцированная супрессия функции надпочечников может усугублять эндокринные изменения, вызванные длительным применением ГКС.

Сердечные гликозиды - ДИГОКСИН	При одновременном применении ГКС с сердечными гликозидами возможно повышение риска развития аритмий или токсичности сердечных гликозидов на фоне гипокалиемии. У всех пациентов, проходящих комбинированную терапию данными препаратами, необходимо тщательно контролировать концентрацию электролитов в сыворотке крови, в частности концентрацию калия.	Блокатор кальциевых каналов - ДИЛТИАЗЕМ	ИНГИБИТОР (и СУБСТРАТ) изофермента СУРЗА4
Эстрогены (включая оральные контрацептивы, содержащие эстрогены)	ИНГИБИТОР изофермента СУРЗА4 (И СУБСТРАТ) Эстрогены могут усиливать эффекты гидрокортизона путем повышения концентрации транскортина и, как следствие, снижения количества гидрокортизона, который может подвергаться метаболизму. Может потребоваться коррекция дозы гидрокортизона, если на фоне его применения в стабильной дозе пациент начинает или прекращает применение эстрогенов.	Сердечные гликозиды - ДИГОКСИН	При одновременном применении ГКС с сердечными гликозидами возможно повышение риска развития аритмий или токсичности сердечных гликозидов на фоне гипокалиемии. У всех пациентов, проходящих комбинированную терапию данными препаратами, необходимо тщательно контролировать концентрацию электролитов в сыворотке крови, в частности концентрацию калия.
		Эстрогены (включая оральные контрацептивы, содержащие эстрогены)	ИНГИБИТОР изофермента СУРЗА4 (И СУБСТРАТ) Эстрогены могут усиливать эффекты гидрокортизона путем повышения концентрации транскортина и, как следствие, снижения количества гидрокортизона, который может подвергаться метаболизму. Может потребоваться коррекция дозы гидрокортизона, если на фоне его применения в

- ГРЕЙПФРУТОВЫЙ СОК	ИНГИБИТОР изофермента CYP3A4		стабильной дозе
Иммунодепрессант - ЦИКЛОСПОРИН	ИНГИБИТОР (и СУБСТРАТ) изофермента CYP3A4 Одновременное применение циклоспорина и ГКС может привести к повышению концентрации в плазме крови одного или обоих действующих веществ препаратов, поэтому вероятность возникновения НР, связанных с применением каждого из препаратов в качестве монотерапии, могут возникать чаще. При одновременном применении этих препаратов были зарегистрированы случаи возникновения судорог.	- ГРЕЙПФРУТОВЫЙ СОК	ИНГИБИТОР изофермента CYP3A4
Иммунодепрессанты - ЦИКЛОФОСФАМИД - ТАКРОЛИМУС	СУБСТРАТЫ изофермента CYP3A4	Иммунодепрессант - ЦИКЛОСПОРИН	ИНГИБИТОР (и СУБСТРАТ) изофермента CYP3A4 Одновременное применение циклоспорина и ГКС может привести к повышению концентрации в плазме крови одного или обоих действующих веществ препаратов, поэтому вероятность возникновения НР, связанных с применением каждого из препаратов в качестве монотерапии, могут возникать чаще. При одновременном применении этих препаратов были зарегистрированы случаи возникновения судорог.
Антибактериальные средства группы макролидов - КЛАРИТРОМИЦИН - ЭРИТРОМИЦИН	ИНГИБИТОРЫ (и СУБСТРАТЫ) изофермента CYP3A4	Иммунодепрессанты - ЦИКЛОФОСФАМИД - ТАКРОЛИМУС	СУБСТРАТЫ изофермента CYP3A4
		Антибактериальные средства группы макролидов	ИНГИБИТОРЫ (и СУБСТРАТЫ) изофермента CYP3A4

Антибактериальные средства группы макролидов - ТРОЛЕАНДОМИЦИН	ИНГИБИТОР изофермента СYP3A4	-	КЛАРИТРОМИЦИН - ЭРИТРОМИЦИН	
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - АСПИРИН в высоких дозах (ацетилсалициловая кислота)	1) При одновременном применении ГКС с НПВП повышается риск желудочно-кишечного кровотечения и появления язв. 2) ГКС могут увеличивать клиренс аспирина при приеме последнего в высоких дозах, что может привести к снижению концентрации салицилата в сыворотке крови. Прекращение терапии ГКС может привести к повышению концентрации салицилата в сыворотке крови, что может увеличить риск его токсического воздействия.	Антибактериальные средства группы макролидов - ТРОЛЕАНДОМИЦИН	ИНГИБИТОР изофермента СYP3A4	
Препараты, снижающие концентрацию калия в крови	При назначении ГКС совместно с препаратами, снижающими концентрацию калия в крови (то есть диуретиками) необходимо тщательное наблюдение за пациентами, поскольку существует риск развития гипокалиемии. Также риск развития гипокалиемии	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - АСПИРИН в высоких дозах (ацетилсалициловая кислота)	1) При одновременном применении ГКС с НПВП повышается риск желудочно-кишечного кровотечения и появления язв. 2) ГКС могут увеличивать клиренс аспирина при приеме последнего в высоких дозах, что может привести к снижению концентрации салицилата в сыворотке крови. Прекращение терапии ГКС может привести к повышению концентрации салицилата в сыворотке крови, что может увеличить риск его токсического воздействия.	
		Препараты, снижающие концентрацию калия в крови	При назначении ГКС совместно с препаратами, снижающими концентрацию калия в крови (то есть диуретиками) необходимо тщательное наблюдение за пациентами, поскольку существует риск	

повышается при одновременном применении ГКС с амфотерицином В, ксантинами или бета-2-агонистами. Были зарегистрированы случаи, в которых одновременное применение амфотерицина В и гидрокортизона сопровождалось в дальнейшем гипертрофией миокарда и хронической сердечной недостаточностью.	развития гипокалиемии. Также риск развития гипокалиемии повышается при одновременном применении ГКС с амфотерицином В, ксантинами или бета-2-агонистами. Были зарегистрированы случаи, в которых одновременное применение амфотерицина В и гидрокортизона сопровождалось в дальнейшем гипертрофией миокарда и хронической сердечной недостаточностью.
Особые указания Поскольку развитие осложнений при терапии ГКС зависит от дозы и длительности применения препарата, следует индивидуально для каждого пациента оценивать соотношение польза/риск и принимать решение о дозе и длительности применения препарата, а также о том, будет ли это ежедневная терапия или курсовой прием. При терапии ГКС следует применять наименьшую эффективную дозу препарата с целью лучшего контроля состояния пациента. При возникновении возможности снизить дозу препарата, это следует делать постепенно.	Особые указания Поскольку развитие осложнений при терапии ГКС зависит от дозы и длительности применения препарата, следует индивидуально для каждого пациента оценивать соотношение польза/риск и принимать решение о дозе и длительности применения препарата, а также о том, будет ли это ежедневная терапия или курсовой прием. При терапии ГКС следует применять наименьшую эффективную дозу препарата с целью лучшего контроля состояния пациента. При возникновении возможности снизить дозу препарата, это следует делать постепенно.

- ГКС могут повышать восприимчивость к инфекционным заболеваниям, маскировать некоторые проявления инфекции, кроме того, могут развиваться и новые инфекции. При применении ГКС возможно снижение устойчивости к инфекциям, а также снижение способности организма к локализации инфекционного процесса. Развитие инфекций, вызываемых различными патогенными организмами, такими как вирусы, бактерии, грибы, простейшие или гельминты, при различной локализации в организме человека, может быть связано с применением препарата ГКС как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами, воздействующими на клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет или на функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут протекать нетяжело, однако, в ряде случаев возможно тяжелое течение и даже летальный исход. Чем выше применяемые дозы ГКС, тем выше вероятность развития инфекционных осложнений.
- Пациенты, получающие препараты, подавляющие иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые лица. В частности, ветряная оспа и корь могут иметь

- ГКС могут повышать восприимчивость к инфекционным заболеваниям, маскировать некоторые проявления инфекции, возможно усугубление существующих инфекций, повышение риска реактивации или обострения латентных инфекций, кроме того, могут развиваться и новые инфекции. При применении ГКС возможно снижение устойчивости к инфекциям, а также снижение способности организма к локализации инфекционного процесса. Развитие инфекций, вызываемых различными патогенными организмами, такими как вирусы, бактерии, грибы, простейшие или гельминты, при различной локализации в организме человека, может быть связано с применением препарата ГКС как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами, воздействующими на клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет или на функцию нейтрофилов. Эти инфекции могут протекать нетяжело, однако, в ряде случаев возможно тяжелое течение и даже летальный исход. Чем выше применяемые дозы ГКС, тем выше вероятность развития инфекционных осложнений. Следите за развитием инфекции и

более тяжелое течение у не имеющих иммунитета к этим заболеваниям детей или взрослых, получающих ГКС, вплоть до летального исхода.

- Пациентам, получающим лечение ГКС в дозах, оказывающих иммунодепрессивное действие, противопоказано введение живых или живых ослабленных вакцин, но можно вводить убитые или инактивированные вакцины, однако реакция на введение таких вакцин может быть снижена. Пациентам, получающим лечение ГКС в дозах, не оказывающих иммунодепрессивного действия, может проводиться иммунизация по соответствующим показаниям.
- Применение гидрокортизона при активном туберкулезе следует ограничить случаями молниеносного и диссеминированного туберкулеза, когда ГКС применяется для лечения заболевания в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией. Если ГКС назначают пациентам с латентным туберкулезом или с положительными туберкулиновыми пробами, то лечение следует проводить под строгим врачебным контролем, поскольку возможна реактивация заболевания. Во время

при необходимости рассмотрите возможность отмены кортикостероидов или снижения дозы.

- Пациенты, получающие препараты, подавляющие иммунную систему, более восприимчивы к инфекциям, чем здоровые лица. В частности, ветряная оспа и корь могут иметь более тяжелое течение у не имеющих иммунитета к этим заболеваниям детей или взрослых, получающих ГКС, вплоть до летального исхода.
- Пациентам, получающим лечение ГКС в дозах, оказывающих иммунодепрессивное действие, противопоказано введение живых или живых ослабленных вакцин, но можно вводить убитые или инактивированные вакцины, однако реакция на введение таких вакцин может быть снижена. Пациентам, получающим лечение ГКС в дозах, не оказывающих иммунодепрессивного действия, может проводиться иммунизация по соответствующим показаниям.
- Применение гидрокортизона при активном туберкулезе следует ограничить случаями молниеносного и диссеминированного туберкулеза, когда ГКС применяется для лечения заболевания в сочетании с соответствующей

длительной терапии ГКС такие пациенты должны получать соответствующее профилактическое лечение. • Сообщалось, что у пациентов, получавших терапию ГКС, отмечалась саркома Капоши. При отмене препарата может наступить клиническая ремиссия. • Несмотря на то, что в последнее время не проводились исследования гидрокортизона, исследование применения метилпреднизолона натрия сукцината при септическом шоке продемонстрировало более высокую летальность в подгруппе пациентов, а именно у тех, у кого был повышена концентрация сывороточного креатинина ($> 2 \%$) в начале исследования, или у пациентов, у которых развилась вторичная инфекция после начала терапии. • Возможно развитие аллергических реакций. Поскольку у пациентов, получающих парентеральную терапию ГКС, в редких случаях возможно развитие кожных и анафилактических/анафилactoидных реакций (например, бронхоспазма), перед введением препарата следует предпринимать соответствующие профилактические мероприятия, особенно если у данного пациента в анамнезе отмечались аллергические	противотуберкулезной химиотерапией. Если ГКС назначают пациентам с латентным туберкулезом или с положительными туберкулиновыми пробами, то лечение следует проводить под строгим врачебным контролем, поскольку возможна реактивация заболевания. Во время длительной терапии ГКС такие пациенты должны получать соответствующее профилактическое лечение. • Сообщалось, что у пациентов, получавших терапию ГКС, отмечалась саркома Капоши. При отмене препарата может наступить клиническая ремиссия. • Несмотря на то, что в последнее время не проводились исследования гидрокортизона, исследование применения метилпреднизолона натрия сукцината при септическом шоке продемонстрировало более высокую летальность в подгруппе пациентов, а именно у тех, у кого был повышена концентрация сывороточного креатинина ($> 2 \%$) в начале исследования, или у пациентов, у которых развилась вторичная инфекция после начала терапии. • Возможно развитие аллергических реакций. Поскольку у пациентов, получающих парентеральную терапию ГКС, в редких случаях
--	--

реакции на какие-либо лекарственные препараты. - Пациентам, подвергнутым воздействию стресса на фоне терапии ГКС, показано увеличение дозы препарата до, во время и после стрессовой ситуации. Такие пациенты должны находиться под строгим врачебным наблюдением из-за возможного развития надпочечниковой недостаточности. - На фоне применения ГКС в терапевтических дозах в течение длительного периода возможно развитие супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы (вторичная надпочечниковая недостаточность). Степень и длительность надпочечниковой недостаточности индивидуальны у каждого пациента и зависят от дозы, частоты применения, времени введения и длительности терапии. Кроме того, при внезапной отмене ГКС возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности, приводящей к летальному исходу. Выраженность вызванной применением препарата вторичной надпочечниковой недостаточности можно уменьшить постепенным снижением дозы. Этот тип относительной недостаточности может сохраняться в течение нескольких месяцев после	возможно развитие кожных и анафилактических/анафилктоидных реакций (например, бронхоспазма), перед введением препарата следует предпринимать соответствующие профилактические мероприятия, особенно если у данного пациента в анамнезе отмечались аллергические реакции на какие-либо лекарственные препараты. - Пациентам, подвергнутым воздействию стресса на фоне терапии ГКС, показано увеличение дозы препарата до, во время и после стрессовой ситуации. Такие пациенты должны находиться под строгим врачебным наблюдением из-за возможного развития надпочечниковой недостаточности. - На фоне применения ГКС в терапевтических дозах в течение длительного периода возможно развитие супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы (вторичная надпочечниковая недостаточность). Степень и длительность надпочечниковой недостаточности индивидуальны у каждого пациента и зависят от дозы, частоты применения, времени введения и длительности терапии. Кроме того, при внезапной отмене ГКС возможно развитие острой надпочечниковой недостаточности,
---	--

окончания лечения, поэтому при любых стрессовых ситуациях в этот период следует вновь назначить терапию ГКС.

- «Синдром отмены», вероятно не связанный с надпочечниковой недостаточностью, также может возникать после внезапного прекращения введения ГКС. Синдром включает такие симптомы, как анорексия, тошнота, рвота, вялость, головная боль, лихорадка, боль в суставах, шелушение кожи, миалгия, потеря массы тела и/или снижение артериального давления. Считается, что эти эффекты обусловлены внезапным изменением концентрации ГКС в плазме крови, а не по причине ее снижения.
- У пациентов с гипотиреозом отмечается усиление эффектов ГКС.
- ГКС, в том числе и гидрокортизон, могут увеличивать концентрацию глюкозы в крови, ухудшая течение уже имеющегося сахарного диабета или повышая предрасположенность пациентов, находящихся на длительной терапии ГКС, к развитию сахарного диабета.
- При назначении высоких доз гидрокортизона в течение более чем 48–72 часов может развиваться гипернатриемия. В этом случае гидрокортизона натрия сукцинат рекомендуется заменить на другой

приводящей к летальному исходу.

Выраженность вызванной применением препарата вторичной надпочечниковой недостаточности можно уменьшить постепенным снижением дозы. Этот тип относительной недостаточности может сохраняться в течение нескольких месяцев после окончания лечения, поэтому при любых стрессовых ситуациях в этот период следует вновь назначить терапию ГКС.

- «Синдром отмены», вероятно не связанный с надпочечниковой недостаточностью, также может возникать после внезапного прекращения введения ГКС. Синдром включает такие симптомы, как анорексия, тошнота, рвота, вялость, головная боль, лихорадка, боль в суставах, шелушение кожи, миалгия, потеря массы тела и/или снижение артериального давления. Считается, что эти эффекты обусловлены внезапным изменением концентрации ГКС в плазме крови, а не по причине ее снижения.
- У пациентов с гипотиреозом отмечается усиление эффектов ГКС.
- ГКС, в том числе и гидрокортизон, могут увеличивать концентрацию глюкозы в крови, ухудшая течение уже имеющегося сахарного диабета или повышая предрасположенность

ГКС, например, метилпреднизолона натрия сукцинат, который вызывает незначительную или вовсе не вызывает задержку натрия в организме.

- На фоне терапии ГКС возможно развитие различных психических расстройств: от эйфории, бессонницы, перепадов настроения, изменений личности и тяжелой депрессии до острых психотических реакций. Кроме того, могут усиливаться уже имеющаяся эмоциональная нестабильность или склонность к психотическим реакциям.
- При применении системных ГКС могут возникать потенциально тяжелые психиатрические расстройства. 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. Сообщалось о психологических эффектах при отмене ГКС, но их частота неизвестна. Пациентов и/или их родственников следует предупредить, что в случае появления изменений в психологическом статусе пациента (особенно при развитии

пациентов, находящихся на

длительной терапии ГКС, к развитию сахарного диабета.

- При назначении высоких доз гидрокортизона в течение более чем 48–72 часов может развиваться гипернатриемия. В этом случае гидрокортизона натрия сукцинат рекомендуется заменить на другой ГКС, например, метилпреднизолона натрия сукцинат, который вызывает незначительную или вовсе не вызывает задержку натрия в организме.
- На фоне терапии ГКС возможно развитие различных психических расстройств: от эйфории, бессонницы, перепадов настроения, изменений личности и тяжелой депрессии до острых психотических реакций. Кроме того, могут усиливаться уже имеющаяся эмоциональная нестабильность или склонность к психотическим реакциям.
- При применении системных ГКС могут возникать потенциально тяжелые психиатрические расстройства. 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

депрессивного состояния и лечения. 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. • Следует с осторожностью применять ГКС у пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе. • Следует с осторожностью применять ГКС у пациентов с миастенией (myasthenia gravis). • Сообщалось о случаях развития тяжелых осложнений при интратекальном или эпидуральном способах введения ГКС. • Сообщалось о развитии эпидурального липоматоза у пациентов, получавших ГКС, как правило, при длительной терапии высокими дозами. • ГКС следует с осторожностью применять у пациентов с поражением глаз вирусной этиологии (вирусом герпеса) ввиду риска развития перфорации роговицы. • Длительное применение ГКС может привести к развитию задней субкапсулярной и ядерной	психологических эффектах при отмене ГКС, но их частота неизвестна. 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. • Следует с осторожностью применять ГКС у пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе. • Следует с осторожностью применять ГКС у пациентов с миастенией (myasthenia gravis). • Сообщалось о случаях развития тяжелых осложнений при интратекальном или эпидуральном способах введения ГКС. • Сообщалось о развитии эпидурального липоматоза у пациентов, получавших ГКС, как правило, при длительной терапии высокими дозами.
---	---

катаракты (особенно у детей), экзофтальма или к повышению внутриглазного давления, что может стать причиной глаукомы и возможного повреждения зрительных нервов. У пациентов, получающих ГКС, также может быть увеличен риск развития вторичных вирусных или грибковых инфекций глаз. • Терапия гидрокортизоном может привести к развитию центральной серозной хориоретинопатии, что в свою очередь, может вызвать отслойку сетчатки. • НР ГКС со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как дислипидемия и артериальная гипертензия, при их длительном применении в высоких дозах могут способствовать возникновению дополнительных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уже имеющимися факторами сердечно-сосудистого риска. В связи с чем ГКС следует применять с осторожностью у таких пациентов и под тщательным регулярным контролем сердечной функции. Применение низких доз может снизить частоту возникновения осложнений при лечении ГКС. • При хронической сердечной недостаточности системные ГКС следует применять с осторожностью	• ГКС следует с осторожностью применять у пациентов с поражением глаз вирусной этиологии (вирусом герпеса) ввиду риска развития перфорации роговицы. • Длительное применение ГКС может привести к развитию задней субкапсулярной и ядерной катаракты (особенно у детей), экзофтальма или к повышению внутриглазного давления, что может стать причиной глаукомы и возможного повреждения зрительных нервов. У пациентов, получающих ГКС, также может быть увеличен риск развития вторичных вирусных или грибковых инфекций глаз. • Терапия гидрокортизоном может привести к развитию центральной серозной хориоретинопатии, что в свою очередь, может вызвать отслойку сетчатки. • НР ГКС со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как дислипидемия и артериальная гипертензия, при их длительном применении в высоких дозах могут способствовать возникновению дополнительных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уже имеющимися факторами сердечно-сосудистого риска. В связи с чем ГКС следует применять с осторожностью у таких
--	--

и только в случае крайней необходимости.

- Сообщалось о случаях возникновения тромбозов, включая венозную тромбоэмболию, при применении ГКС. В связи с этим ГКС следует применять с осторожностью у пациентов с уже имеющимися тромбоэмболическими осложнениями или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений.
- У пациентов с артериальной гипертензией ГКС следует применять с осторожностью.
- Высокие дозы ГКС могут вызвать острый панкреатит.
- Несмотря на то, что побочные действия препарата, связанные с применением высоких доз, не характерны для краткосрочной терапии ГКС, возможно развитие пептического изъязвления. В профилактических целях возможно назначение антацидной терапии.
- На сегодняшний день нет единого мнения о связи между применением ГКС и образованием пептических язв, возникающих во время терапии; однако терапия с применением ГКС может маскировать симптомы пептической язвы, поэтому перфорация или кровотечение могут протекать без значительного

пациентов и под тщательным

регулярным контролем сердечной функции. Применение низких доз может снизить частоту возникновения осложнений при лечении ГКС.

- При хронической сердечной недостаточности системные ГКС следует применять с осторожностью и только в случае крайней необходимости.
- Сообщалось о случаях возникновения тромбозов, включая венозную тромбоэмболию, при применении ГКС. В связи с этим ГКС следует применять с осторожностью у пациентов с уже имеющимися тромбоэмболическими осложнениями или имеющих предрасположенность к развитию этих осложнений.
- У пациентов с артериальной гипертензией ГКС следует применять с осторожностью.
- Высокие дозы ГКС могут вызвать острый панкреатит.
- Несмотря на то, что побочные действия препарата, связанные с применением высоких доз, не характерны для краткосрочной терапии ГКС, возможно развитие пептического изъязвления. В профилактических целях возможно назначение антацидной терапии.

болевого синдрома. Терапия ГКС может маскировать перитонит или другие проявления или симптомы, связанные с нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как перфорация, непроходимость или панкреатит. При одновременном применении ГКС с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) возрастает риск развития язв желудочно-кишечного тракта.

- ГКС следует с осторожностью применять пациентам с язвенным колитом, если существует риск перфорации кишечника, абсцесса или другой гнойной инфекции, а также дивертикулита, недавно сформированного межкишечного анастомоза или активной либо латентной пептической язвы.
- Сообщалось о нарушениях со стороны печени и желчевыводящих путей, которые могут быть обратимыми после прекращения терапии. Поэтому необходим соответствующий мониторинг.
- Действие гидрокортизона может усиливаться у пациентов с заболеванием печени в связи с существенным снижением метаболизма и элиминацией гидрокортизона у таких пациентов.
- Острая миопатия наиболее часто развивается при применении

- На сегодняшний день нет единого мнения о связи между применением ГКС и образованием пептических язв, возникающих во время терапии; однако терапия с применением ГКС может маскировать симптомы пептической язвы, поэтому перфорация или кровотечение могут протекать без значительного болевого синдрома. Терапия ГКС может маскировать перитонит или другие проявления или симптомы, связанные с нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как перфорация, непроходимость или панкреатит. При одновременном применении ГКС с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) возрастает риск развития язв желудочно-кишечного тракта.
- ГКС следует с осторожностью применять пациентам с язвенным колитом, если существует риск перфорации кишечника, абсцесса или другой гнойной инфекции, а также дивертикулита, недавно сформированного межкишечного анастомоза или активной либо латентной пептической язвы.
- Сообщалось о нарушениях со стороны печени и желчевыводящих путей, которые могут быть обратимыми после прекращения

высоких доз ГКС у пациентов с нарушенной нервно-мышечной передачей (например, при миастении gravis), или у пациентов, одновременно получающих лечение антихолинергическими средствами, в частности периферическими миорелаксантами (например, панкуроний). Такая острая миопатия носит генерализованный характер, может поражать мышцы глаза и дыхательной системы, приводить к развитию тетрапареза. Возможно повышение концентрации креатинкиназы. При этом клиническое улучшение или восстановление после отмены ГКС может произойти лишь через несколько недель или даже лет. • Возникновение остеопороза также часто связывают с длительным применением ГКС в больших дозах. Следует с осторожностью применять ГКС у пациентов с остеопорозом. • ГКС следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. • Применение гидрокортизона может вызывать повышение артериального давления, задержку воды и солей в организме, а также повышенное выведение калия. Может возникнуть необходимость соблюдения диеты с ограничением потребления соли и	терапии. Поэтому необходим соответствующий мониторинг. • Действие гидрокортизона может усиливаться у пациентов с заболеванием печени в связи с существенным снижением метаболизма и элиминацией гидрокортизона у таких пациентов. • Острая миопатия наиболее часто развивается при применении высоких доз ГКС у пациентов с нарушенной нервно-мышечной передачей (например, при миастении gravis), или у пациентов, одновременно получающих лечение антихолинергическими средствами, в частности периферическими миорелаксантами (например, панкуроний). Такая острая миопатия носит генерализованный характер, может поражать мышцы глаза и дыхательной системы, приводить к развитию тетрапареза. Возможно повышение концентрации креатинкиназы. При этом клиническое улучшение или восстановление после отмены ГКС может произойти лишь через несколько недель или даже лет. • Возникновение остеопороза также часто связывают с длительным применением ГКС в больших дозах. Следует с осторожностью применять ГКС у пациентов с остеопорозом.
---	--

дополнительного назначения препаратов калия. Все ГКС увеличивают выведение кальция из организма. - Системные ГКС не предназначены и поэтому не должны применяться при лечении повреждений головного мозга, обусловленных травмой головы. Отмечали увеличение летальности через 2 недели или 6 месяцев после травмы головы у пациентов, получающих метилпреднизолон натрия сукцинат по сравнению с плацебо, хотя причинная связь с этим препаратом доказана не была. - Аспирин и другие НПВП следует применять с осторожностью одновременно с ГКС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). - Сообщалось о случаях развития симпато-адреналовых кризов (в том числе с летальным исходом) у пациентов с феохромоцитомой, получавших системную терапию ГКС. У пациентов с подозрением на феохромоцитому или с подтвержденным заболеванием ГКС следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза. - В пострегистрационном периоде сообщалось о синдроме лизиса опухоли (СЛО) у пациентов со злокачественными	• ГКС следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью. - Применение гидрокортизона может вызывать повышение артериального давления, задержку воды и солей в организме, а также повышенное выведение калия. Может возникнуть необходимость соблюдения диеты с ограничением потребления соли и дополнительного назначения препаратов калия. Все ГКС увеличивают выведение кальция из организма. - Системные ГКС не предназначены и поэтому не должны применяться при лечении повреждений головного мозга, обусловленных травмой головы. Отмечали увеличение летальности через 2 недели или 6 месяцев после травмы головы у пациентов, получающих метилпреднизолон натрия сукцинат по сравнению с плацебо, хотя причинная связь с этим препаратом доказана не была. - Аспирин и другие НПВП следует применять с осторожностью одновременно с ГКС (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). - Сообщалось о случаях развития симпато-адреналовых кризов (в том числе с летальным исходом) у
--	---

новообразованиями, включая гематологические злокачественные новообразования и солидные опухоли, после применения системных ГКС отдельно или в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами. Пациенты с высоким риском СЛЮ, 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. - В исследованиях на животных на фоне применения ГКС отмечали нарушение фертильности. В ряде исследований на животных показано, что введение высоких доз ГКС, включая гидрокортизон, беременным самкам может приводить к возникновению уродств у плода. - Следует тщательно контролировать рост и развитие детей, получающих длительную терапию ГКС. У детей, получающих длительную терапию ГКС с применением ежедневных доз, может наблюдаться задержка роста. В связи с этим подобную схему лечения следует использовать только для наиболее серьезных	пациентов с феохромоцитомой, получавших системную терапию ГКС. У пациентов с подозрением на феохромоцитому или с подтвержденным заболеванием ГКС следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза. - В пострегистрационном периоде сообщалось о синдроме лизиса опухоли (СЛЮ) 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 СЛЮ, 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. - В исследованиях на животных на фоне применения ГКС отмечали нарушение фертильности. В ряде исследований на животных показано, что введение высоких доз ГКС, включая гидрокортизон,
--	--

показаний. Новорожденные и дети, находящиеся на длительной терапии ГКС, входят в группу риска развития повышенного внутричерепного давления. Высокие дозы ГКС могут вызывать панкреатит у детей. ГКС могут увеличивать или уменьшать подвижность и количество сперматозоидов у некоторых пациентов.	беременным самкам может приводить к возникновению уродств у плода. - Следует тщательно контролировать рост и развитие детей, получающих длительную терапию ГКС. У детей, получающих длительную терапию ГКС с применением ежедневных доз, может наблюдаться задержка роста. В связи с этим подобную схему лечения следует использовать только для наиболее серьезных показаний. Новорожденные и дети, находящиеся на длительной терапии ГКС, входят в группу риска развития повышенного внутричерепного давления. Высокие дозы ГКС могут вызывать панкреатит у детей. - ГКС могут увеличивать или уменьшать подвижность и количество сперматозоидов у некоторых пациентов.
--	--

Руководитель отдела регистрации
ООО «Пфайзер Инновации»



С.А. Осипова