

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Преднизолон-Белмед, таблетки 5 мг

Международное непатентованное наименование: Prednisolone.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Преднизолон-Белмед, таблетки 5 мг содержат 5 мг преднизолона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Эндокринные нарушения:

Первичная и вторичная недостаточность коры надпочечников (препараты выбора – гидрокортизон или кортизон; при необходимости могут применяться синтетические аналоги в сочетании с минералокортикоидами; особое значение добавление минералокортикоидов имеет в педиатрической практике): врожденная гиперплазия надпочечников, хронический подострый тиреоидит, гиперкальциемия при злокачественных заболеваниях.

Неэндокринные заболевания:

Аллергические состояния: тяжелые, приводящие к временной нетрудоспособности аллергические заболевания, при которых неэффективна стандартная терапия; сезонный или круглогодичный аллергический ринит, бронхиальная астма, контактный дерматит, крапивница, атопический дерматит, сывороточная болезнь (asthma serum sickness); реакция гиперчувствительности на лекарственные средства.

Коллагеновые заболевания: системная красная волчанка, полимиозит, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный темпоральный артериит, синдром смешанного заболевания соединительной ткани, острый ревматический кардит.

Ревматические заболевания: в качестве дополнительной терапии кратковременно, при остром состоянии или обострении псориатического артрита, ревматоидного артрита, включая ювенильный ревматоидный артрит (в отдельных случаях может потребоваться поддерживающая терапия низкими дозами); анкилозирующий спондилит, острый и подострый бурсит, острый неспецифический тендосиновит, эпикондилит, острый подагрический артрит, посттравматический остеоартрит, синовит при остеоартрите.

Кожные заболевания: угрожающие жизни, приводящие к временной нетрудоспособности заболевания кожи, такие как пузырчатка, герпетиформный буллезный дерматит, тяжелая мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), грибовидный микоз, тяжелый псориаз, тяжелый себорейный дерматит, эритродермия, синдром Лайелла, эксфолиативный дерматит.

Онкологические заболевания: лейкоз и лимфомы у взрослых, острый лейкоз у детей.

Заболевания пищеварительного тракта: обострение язвенного колита и регионарного илеита (болезнь Крона)/регионального энтерита.

Болезни органов дыхания: саркоидоз (особенно с гиперкальциемией), синдром Леффлера, не поддающийся терапии другими средствами, бериллиоз, аспирационный пневмонит, фульминантный или диссеминированный туберкулез легких в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией.

Гематологические заболевания: различные нарушения гемостаза, такие как тромбоцитопеническая пурпура, вторичная тромбоцитопения у взрослых, отдельные случаи гемолитической анемии/приобретенная (аутоимунная гемолитическая анемия), врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия.

Заболевания глаз: (тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные процессы с поражением глаз и их придатков): аллергические краевые язвы роговицы, глазная форма Herpes zoster, воспаление переднего сегмента глаза, диффузный задний увеит и хориоидит, симпатическая офтальмия, аллергический конъюнктивит, кератит, хориоретинит, неврит зрительного нерва, ирит и иридоциклит.

Отечный синдром: для стимуляции диуреза и достижения ремиссии протеинурии у пациентов с нефротическим синдромом без уремии, идиопатического типа или вызванного системной красной волчанкой.

Нервная система: обострения рассеянного склероза, отек головного мозга, обусловленный опухолью мозга.

Трансплантация органов

Другие показания к применению: туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или угрозе блока (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией), заместительная/ингибиторная терапия при адреногенитальном синдроме.

Другие показания к применению: нефротический синдром.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Общие рекомендации по лечению

При начале терапии глюкокортикоидами необходимо помнить и соблюдать следующие принципы. Доза препарата и продолжительность лечения устанавливаются врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.

Всю суточную дозу препарата рекомендуется принимать однократно или двойную суточную дозу – через день с учетом циркадного ритма эндогенной секреции глюкокортикостероидов в интервале от 6 до 8 часов утра. Высокую суточную дозу можно распределить на 2-4 приема, при этом по утрам следует принимать большую дозу. Таблетки следует принимать во время или непосредственно после еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Начальная доза должна соответствовать необходимой дозе для достижения желаемого терапевтического эффекта, она определяется в зависимости от клинической оценки. Периодически необходимо оценивать эту дозу, поскольку течение основного заболевания может меняться или при лечении могут развиваться осложнения. Дозу следует постепенно снижать до минимальной величины, позволяющей достичь удовлетворительного терапевтического результата.

При длительной терапии иногда во время стресса или обострения основного заболевания может возникнуть необходимость в повышении дозы.

Если длительная терапия Преднизолоном-Белмед (обычно более 3 недель) должна быть прекращена, отмену необходимо осуществлять постепенно, во избежание «синдрома отмены». Резкое прекращение терапии может привести к летальному исходу. Дозу следует снижать медленно, в течение недель или месяцев в зависимости от дозировки, длительности терапии, основного заболевания и индивидуальной реакции пациента на лечение. Если прием Преднизолона-Белмед длился менее 3 недель, маловероятно для большинства пациентов, что резкая отмена лечения Преднизолоном-Белмед приведет к клинически значимому подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой

системы. Однако следует помнить, что реакция и переносимость отмены глюкокортикоидной терапии могут быть различными. Даже после более коротких курсов необходимо рассматривать вопрос о постепенной отмене, если в ходе лечения применялись более высокие дозы препарата и у пациентов имеются другие факторы риска развития адренокортикальной недостаточности.

Схема снижения дозы должна подбираться индивидуально. Большинство пациентов хорошо переносят снижение дозы Преднизолона-Белмед на 2,5 мг каждые 3-7 дней до достижения дозы Преднизолона-Белмед 5-10 мг/сутки. Высокие дозы следует отменять в течение 9-12 месяцев. При медленном снижении дозы следует отменить сначала вечернюю дозу, затем дозу в обед или после обеда так, чтобы примерно в течение 10 дней принимать только утреннюю дозу. При длительной терапии хорошие результаты дает альтернирующая глюкокортикоидная терапия (1 доза через день утром) в связи с отсутствующим подавлением коры надпочечников.

Режим дозирования

Доза для взрослых составляет 20-40 мг в сутки (при острых состояниях может увеличиваться до 80 мг), постепенно снижая при уменьшении симптомов. Поддерживающая доза составляет 5-20 мг в сутки, достигается путем снижения суточной дозы в течение двух недель на 2 или 2,5 мг, два или три раза в неделю.

При приеме внутрь в качестве заместительной терапии начальная доза для взрослых составляет 20-30 мг/сутки (4-6 таблеток), поддерживающая доза – 5-10 мг/сутки (1-2 таблетки).

Аллергические и кожные заболевания. Первоначальной дозы 5-15 мг ежедневно, как правило, достаточно.

Коллагенозы. Первоначальные дозы 20-30 мг ежедневно часто эффективны. Для заболевания, протекающего с более тяжелыми симптомами, могут потребоваться более высокие дозы.

Ревматоидный артрит. Обычно начальная доза составляет 10-15 мг в день. Рекомендуются в качестве наименьшей ежедневной поддерживающей дозы применять дозу, которая приводит к облегчению симптомов.

Нарушения в системе кровообращения. Начальную суточную дозу 15-60 мг часто необходимо уменьшить после соответствующего клинического или гематологического ответа. Более высокие дозы могут быть необходимы при остром лейкозе.

Для детей начальная доза – 0,1-2 мг/кг/сут за 4-6 приемов, поддерживающая доза – 0,3-0,6 мг/кг/сут.

Дозы при нарушении функции печени. У пациентов с нарушением функции печени более вероятно развитие выраженных нежелательных реакций из-за пониженного связывания препарата с белками вследствие гипоальбуминемии. Может быть необходима коррективная доза.

Дозы при нарушении функции почек. У пациентов с нарушением функции почек коррективная доза не требуется.

Особые группы пациентов

Дети

При дозировании преднизолона у детей можно использоваться часть дозы взрослого человека (например, 75% в 12 лет, 50% в 7 лет и 25% в 1 год), но следует учитывать клинические факторы.

Дети особенно подвержены риску задержки роста, которая может быть необратима. Важно постепенно уменьшить дозу до минимума, позволяющего достичь удовлетворительного терапевтического результата и поддерживать эту дозу во избежание нежелательных эффектов. Длительность лечения должна быть как можно короткой. Чтобы минимизировать подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и замедление роста, преднизолон целесообразно назначать

однократно с интервалом в один день.

Пожилые

Длительное применение кортикостероидов у ~~пожилых~~ пациентов связано с повышенным риском обострения сахарного диабета, гипертензии, сердечных заболеваний, сопровождающихся застойными явлениями, остеопороза и депрессии. Важно уменьшить дозу до минимальной с удовлетворительным терапевтическим результатом и поддерживать ее во избежание нежелательных эффектов.

Для предотвращения развития опасных для жизни реакций требуется тщательный клинический контроль.

Способ применения

Внутрь, с небольшим количеством жидкости, после еды.

Суточную дозу препарата рекомендуется принимать однократно, после завтрака. Информацию относительно дозировки см. в разделе предупреждений и мер предосторожности.

Препарат применяют внутрь, проглатывая таблетку целиком и запивая водой.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому вспомогательному веществу, указанному в пункте 6.1,
- системные инфекции без проведения соответствующей терапии,
- инфекция глаз, вызванная простым герпесом из-за риска перфорации,
- язва желудка или 12-перстной кишки в фазе обострения,
- декомпенсированный сахарный диабет,
- тяжелая артериальная гипертензия, остеопороз,
- болезнь Иценко-Кушинга,
- период вакцинации,
- активная форма туберкулеза,
- системные микозы,
- острая вирусная инфекция,
- продуктивная симптоматика при психических заболеваниях,
- вирусные и бактериальные заболевания глаз,
- первичная глаукома,
- болезни роговицы с повреждением эпителия,
- бактериальные, грибковые, вирусные поражения кожи,
- туберкулез,
- сифилис,
- опухоли кожи, детский возраст до 6 лет (для данной лекарственной формы).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения больного необходимо обследовать на предмет выявления возможных противопоказаний. Клиническое обследование должно включать исследование сердечно-сосудистой системы, рентгенологическое исследование легких, исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, мочевыделительной системы, органов зрения. Лабораторное обследование должно включать: общий анализ крови, концентрацию глюкозы в крови и моче, электролитов в плазме крови.

При лечении ГКС в течение длительного времени рекомендуется регулярно контролировать артериальное давление, определять уровень глюкозы в моче и крови, проводить анализ кала на скрытую кровь, анализы показателей свертывания крови, рентгенологический контроль позвоночника, офтальмологическое обследование (1 раз в 3 месяца).

Если во время лечения возникают стрессовые ситуации, например, связанные с

заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой, травмами или операциями, может возникнуть необходимость временной корректировки ежедневной дозы кортикостероидов. Во время лечения преднизолоном следует избегать употребления алкоголя. Риск заболевания, воспаления и разрыва сухожилий увеличивается при одновременном приеме фторхинолонов и кортикостероидов. При длительном приеме может возникнуть ускорение прогрессирования саркомы Капоши. За исключением заместительной терапии кортикостероиды не обладают радикальным лечебным эффектом, а используются в качестве паллиативного средства благодаря противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектам. Длительный прием, в зависимости от дозы и длительности терапии, связан с повышенным риском возникновения нежелательных эффектов. Пациенты, получающие длительную терапию системными кортикостероидами, должны быть под наблюдением с целью выявления подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, синдрома Кушинга, гипергликемии и глюкозурии. В связи с противовоспалительными и иммуносупрессивными эффектами кортикостероидов, их применение в дозах, превышающих необходимые для заместительной терапии, связано с высоким риском инфекций, возможным усугублением существующего инфекционного заболевания и возможной активацией латентных инфекций. Лечение даже в низких дозах маскирует признаки и симптомы ранее существовавших инфекций и развившихся во время лечения (включая оппортунистические инфекции) и затрудняет их диагностику. Терапия кортикостероидами может повысить риск развития туберкулеза у пациентов со скрытым туберкулезом. Эти пациенты должны наблюдаться на предмет реактивации туберкулеза. Если у таких пациентов необходимо проведение длительного лечения, может быть показана противотуберкулезная химиотерапия. Применение кортикостероидов у пациентов с активным туберкулезом в случаях скоротечных или диссеминированных форм заболевания должно быть ограниченным и проводится только в случае, если кортикостероиды назначаются вместе с соответствующей противотуберкулезной терапией. Системная кортикоидная терапия может повысить риск тяжелых или смертельных инфекций у лиц, контактирующих с больными вирусными инфекциями, такими как ветряная оспа или корь (пациенты во избежание этого риска должны быть предупреждены и соблюдать медицинские рекомендации, если существует такая опасность). Кортикостероиды могут благоприятствовать бактериальным и грибковым инфекциям (инфекции *Candida*). Кортикостероиды могут активировать латентные амебные инфекции, поэтому необходимо исключить их перед началом терапии кортикоидами. Преднизолон усиливает глюконеогенез. Примерно у 1/5 пациентов, получающих высокие дозы стероидов, развивается доброкачественный стероидный диабет с низкой чувствительностью к инсулину и низким почечным порогом для глюкозы. Доброкачественный стероидный диабет обратим при отмене терапии. При подтвержденном сахарном диабете кортикоидная терапия обычно приводит к нарушению компенсации, что может быть устранено коррекцией дозы инсулина. В случае необходимости применения преднизолона на фоне приема пероральных гипогликемических препаратов или антикоагулянтов необходимо корректировать режим дозирования последних. Длительное лечение преднизолоном влияет на метаболизм кальция и фосфатов и повышает риск остеопороза. Преднизолон способствует возникновению дефицита кальция и фосфатов, что влияет на уровень витамина D, тем самым вызывая зависимое от дозы снижение уровня остеокальцина в сыворотке (белок костного матрикса, от которого зависит процесс образования костной ткани).

При использовании высоких доз преднизолона в течение длительного периода (30 мг/сутки в течение как минимум 4-х недель) могут возникать обратимые нарушения сперматогенеза, которые сохраняются на протяжении нескольких месяцев после прекращения приема препарата.

У детей терапия преднизолоном в течение нескольких недель вызывает риск задержки роста, связанный с сокращением секреции гормона роста и сниженной чувствительностью к этому гормону периферических тканей.

Кортикоиды могут вызвать психические нарушения, включая эйфорию, бессонницу, колебания настроения, расстройства личности, депрессию и психотические реакции.

Особого внимания требует вопрос применения системных кортикостероидов у больных с существующими или имеющимися в анамнезе тяжелыми аффективными расстройствами, включая депрессивный, маниакально-депрессивный психоз, предыдущий стероидный психоз. Пациентов и/или опекунов следует предупредить о возможности развития серьезных побочных эффектов со стороны психики. Симптомы обычно проявляются в течение нескольких дней или недель после начала лечения. Риск возникновения данных побочных эффектов выше при применении высоких доз. Большинство реакций исчезает после уменьшения дозы или отмены препарата, хотя иногда необходимо специфическое лечение. При развитии подобных симптомов необходимо обратиться к врачу. Также психические расстройства могут наблюдаться во время отмены глюкокортикоидов.

Длительный прием системных кортикостероидов может вызвать заднюю субкапсулярную катаракту и глаукому (вследствие повышенного внутриглазного давления), а также повышение риска возникновения глазных инфекций. При глаукоме, изъязвлениях роговицы и ранениях роговицы показаны наблюдение офтальмолога и соответствующая терапия. У пациентов с герпетической инфекцией существует повышенный риск повреждения роговицы, т.к. преднизолон может маскировать инфекцию.

У пациентов с системной склеродермией при ежедневном приеме преднизолона в суточной дозе 15 мг и более, необходимо соблюдать осторожность, вследствие наблюдения увеличения частоты случаев развития склеродермического почечного криза (возможно с летальным исходом) с артериальной гипертензией и сниженным диурезом. Следует в установленном порядке контролировать артериальное давление и функцию почек (концентрацию креатинина плазмы крови). При подозрении на почечный криз необходимо более тщательно контролировать артериальное давление.

Особые меры предосторожности

Кортикостероиды следует назначать с осторожностью при следующих состояниях:

- сахарный диабет или генетическая предрасположенность к сахарному диабету;
- глаукома или генетическая предрасположенность к глаукоме;
- желудочно-кишечные заболевания, такие как неспецифический язвенный колит, дивертикулит, в связи с вероятностью прободения и абсцесса ободочной кишки, или других пиогенных инфекций, обструкции ободочной кишки или образования фистулы, синусовых трактов, свежих кишечных анастомозов, латентных пептических язв. Противовоспалительные свойства глюкокортикоидов могут скрывать признаки желудочно-кишечной перфорации и привести к задержке постановки диагноза и потенциально возможному смертельному исходу;
- артериальная гипертония и/или заболевания сердца с застойными явлениями (посредством минералокортикоидного эффекта преднизолона, который может привести к задержке воды и соли);
- остеопороз (т.к. кортикостероиды могут усиливать симптомы остеопороза) особенно у женщин в постменопаузе;

- существующие тяжелые аффективные расстройства или имеющиеся в анамнезе предыдущий стероидный психоз;
- стероидная миопатия в анамнезе;
- туберкулез;
- подтвержденные или предполагаемые инфекции;
- предшествующие опухоли лимфоидной ткани, т.к. есть сообщения о возникновении острого синдрома лизиса опухоли после приема глюкокортикоидов;
- сердечная и почечная недостаточность: одновременная эффективная терапия основного заболевания и постоянное наблюдение;
- недавно перенесенный инфаркт миокарда (разрыв);
- заболевания печени;
- гипотиреоз у лиц с хроническим заболеванием печени и с нарушением печеночной функции;
- myasthenia gravis, т.к. возможно усиление мышечной слабости;
- церебральная малярия (период комы может быть удлинен, увеличение частоты пневмоний и желудочно-кишечных кровотечений);
- латентная эпилепсия;
- гиперпаратиреозидизм (т.к. преднизолон может скрывать проявления заболевания);
- лечение пациентов ацетилсалициловой кислотой или нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (увеличение риска язвы);
- прием диуретиков, снижающих содержание калия.

Для уменьшения побочных эффектов терапии преднизолоном оправдано назначение соответствующей диеты. Питание должно быть богатым калием, белками и витаминами, при этом содержать ограниченное количество жиров, углеводов и поваренной соли.

Пожилые пациенты: у пожилых пациентов, особенно при длительной терапии, необходимо обращать внимание на такие побочные действия, как остеопороз, диабет, гипертензия, гипокалиемия, восприимчивость к инфекциям и заболевания сухожилий. Для предотвращения опасных для жизни реакций требуется тщательный клинический контроль.

Прекращение терапии преднизолоном: после длительного применения кортикостероидов лечение необходимо прекращать постепенно, уменьшая дозу препарата до полного прекращения его приема, чтобы избежать синдрома отмены, который проявляется лихорадкой, снижением аппетита, тошнотой, рвотой, диареей, заторможенностью, головокружением, генерализованными костно-мышечными болями, астенией. Адренокортикальная недостаточность может продолжаться после отмены кортикостероидов в течение нескольких месяцев и в случае стрессовых ситуаций может потребоваться заместительная терапия. Риск адреналовой недостаточности может быть снижен посредством альтернирующего приема через день вместо ежедневной дозы.

Из-за опасности развития гиперкортицизма новый курс лечения кортизоном после проведенного ранее длительного лечения преднизолоном в течение нескольких месяцев всегда нужно начинать с низких начальных доз (за исключением острых состояний, опасных для жизни).

У пациентов, получавших дозы преднизолона, выше физиологических (примерно 7,5 мг преднизолона или эквивалента) больше 3-х недель, прекращать лечение преднизолоном надо постепенно. При снижении дозы необходимо проводить клиническую оценку болезни. Если отсутствует рецидив заболевания, снижение дозы во многом зависит от того, будет ли болезнь рецидивировать после отмены препарата. Лечение следует прекращать постепенно, даже если оно длилось менее 3-х недель, у

следующих групп пациентов:

- пациенты, которые проходят повторный курс лечения преднизолоном;
 - пациенты, которым повторный курс лечения был назначен в течение года после длительного лечения (месяцы, годы);
 - пациенты, которые получают более 40 мг/сутки преднизолона или эквивалента;
 - пациенты с надпочечниковой недостаточностью, причиной которой не является экзогенный прием кортикостероидов;
- пациенты, принимавшие суточную дозу в вечернее время.

Дети: кортикостероиды вызывают у детей замедление роста, которое может быть необратимым, поэтому ГКС в детском возрасте можно применять только по абсолютным показаниям и под особо тщательным врачебным наблюдением. При необходимости применения ГКС у детей необходимо стремиться к циркадианной или альтернирующей терапии.

Вспомогательные вещества: препарат содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицита лактазы или мальабсорбцией глюкозы и галактозы не должны принимать данное лекарственное средство.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индукторы печеночных микросомальных ферментов. Препараты, которые индуцируют изофермент 3A4 печеночного фермента P-450, такие как фенobarбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, карбамазепин, примидон и аминоглютетимид, могут снижать эффективность кортикостероидов за счет увеличения скорости метаболизма. Может наблюдаться отсутствие эффекта, и в таком случае может потребоваться увеличение дозы препарата.

Ингибиторы печеночных микросомальных ферментов. Совместный прием ингибиторов CYP3A, включая кобицистат-содержащие лекарственные средства, повышает риск развития системных нежелательных реакций. Следует избегать совместного применения кортикостероидов и ингибиторов CYP3A, за исключением случаев, когда польза применения превышает риск развития системных нежелательных реакций. В таких случаях пациенты должны наблюдаться для выявления признаков развития системных нежелательных реакций.

Антидиабетические средства. Глюкокортикоиды могут повышать уровень глюкозы в крови. Пациентам с сахарным диабетом, принимающим одновременно инсулин и/или пероральные гипогликемические препараты, может потребоваться корректировка дозы.

Нестероидные противовоспалительные препараты. Сопутствующий прием ulcerогенных препаратов, таких как индометацин, одновременно с терапией глюкокортикоидами может повысить риск возникновения язв в ЖКТ. У пациентов с гипопротромбинемией следует использовать ацетилсалициловую кислоту в сочетании с глюкокортикоидами с осторожностью. Не доказано, что совместный прием ацетилсалициловой кислоты и глюкокортикоидов ведет к росту заболеваемости и тяжести изъязвления ЖКТ, однако такую вероятность исключать нельзя. При одновременном приеме с кортикостероидами концентрация салицилатов в сыворотке может быть снижена. Почечный клиренс салицилатов увеличивается при приеме кортикостероидов, и отмена стероидов может привести к интоксикации салицилатами. Одновременное применение салицилатов и кортикостероидов требует осторожности. Пациенты, принимающие сразу два препарата, должны наблюдаться на предмет возникновения побочных реакций, возможных при приеме каждого из препаратов.

Антибактериальные препараты. Рифампицин ускоряет метаболизм кортикостероидов и, таким образом, снижает их эффективность. Эритромицин тормозит метаболизм

метилпреднизолона и, возможно, других кортикостероидов.

Антикоагулянты. Эффект антикоагулянтов под воздействием кортикостероидов может снижаться или, гораздо реже, увеличиваться. Чтобы избежать спонтанного кровотечения требуется тщательный контроль МНО и протромбинового времени.

Противоэпилептические препараты. Карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин и примидон ускоряют метаболизм кортикостероидов и могут уменьшить их воздействие.

Противогрибковые препараты. Риск гипокалиемии может быть увеличен при приеме амфотерицина, поэтому одновременного приема его с кортикостероидами следует избегать, в крайнем случае, требуется контроль реакций кортикостероидов; кетоконазол подавляет метаболизм метилпреднизолона и, возможно, других кортикостероидов.

Противовирусные препараты. Ритонавир, возможно, увеличивает концентрацию в плазме преднизолона и других кортикостероидов.

Сердечные гликозиды. Повышается токсичность, если под воздействием кортикостероидов развилась гипокалиемия.

Циклоспорины. Одновременный прием преднизолона и циклоспоринов может привести к снижению плазменного клиренса преднизолона (т.е. повышать плазменную концентрацию преднизолона). Необходимо рассмотреть корректировку доз при одновременном приеме этих препаратов.

Цитотоксины. Повышается риск гематологической токсичности метотрексата. Кортикостероиды *in vitro* могут ингибировать метаболизм этопозиды, что может приводить к увеличению как эффективности, так и токсичности этопозиды.

Мифепристон. Эффект кортикостероидов может быть уменьшен в течение 3-4 дней после приема мифепристона.

Вакцины. При проведении вакцинации живыми вирусными вакцинами в период применения ГКС в иммунодепрессивных дозах возможно развитие вирусных заболеваний, а также снижение эффективности прививок. Введение инактивированных вирусных или бактериальных вакцин может не вызвать ожидаемого увеличения титра антител, за исключением случаев вакцинации пациентов, получающих ГКС в качестве заместительной терапии (например, при болезни Аддисона).

Эстрогены. Эстрогены могут усиливать эффект глюкокортикостероидов и доза должна быть скорректирована в случае, когда возникает необходимость принимать либо отменить эстрогены.

Соматотропин. Глюкокортикоиды тормозят стимуляцию роста.

Симпатомиметики. При одновременном приеме высоких доз кортикостероидов и высоких доз бамбутерола, фенотерола, формотерола, ритодрина, сальбутамола, сальметерола и тербуталина увеличивается риск развития гипокалиемии.

Прочие. Гипогликемические препараты (включая инсулин), гипотензивные средства и диуретики являются антагонистами кортикостероидов. Кортикостероиды усиливают гипокалиемическое действие ацетазоламида, петлевых диуретиков, тиазидных диуретиков, карбеноксолона и теофиллина.

В высоких дозах антацидные препараты уменьшают абсорбцию преднизолона, следовательно, не следует принимать их в одно и то же время суток, как преднизолон.

Не следует принимать глюкокортикостероиды с ретиноидами и тетрациклинами из-за возможности повышения внутричерепного давления.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При беременности (особенно в I триместре) применяют только по жизненным показаниям. Способность кортикостероидов проникать через плаценту варьирует между отдельными препаратами, однако 88% преднизолона инактивируется, когда он

пересекает плаценту. Применение кортикостероидов у беременных животных может вызвать аномалии развития плода, включая расщелины нёба и верхней губы, задержку внутриутробного роста, а также влиять на развитие мозга. Данные о том, что кортикостероиды приводят к увеличению частоты врожденных аномалий, таких как расщепление нёба/верхней губы у человека отсутствуют. При длительной терапии в период беременности – нарушение роста плода. В III триместре беременности – опасность возникновения атрофии коры надпочечников у плода, что может потребовать проведения заместительной терапии у новорожденного. В редких случаях может возникать катаракта.

Лактация

При необходимости применения в период лактации следует тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения для матери и риск для ребенка.

Кортикостероиды в небольшом количестве проникают в грудное молоко. Преднизолон в дозе 40 мг не оказывает системного воздействия на ребенка. Прием матерью препарата в более высокой дозе в некоторой степени может вызывать адреналовую супрессию у детей, что требует тщательной оценки преимущества грудного вскармливания и наблюдения за состоянием ребенка.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения требуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и машинным оборудованием.

4.8 Нежелательные реакции

Частота развития и выраженность нежелательных побочных реакций (НПР) зависит от длительности применения, величины используемой дозы и возможности соблюдения циркадного ритма назначения Преднизолон-Белмед. Классификация НПР по частоте развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Нарушения и заболевания	Побочные действия	Частота
Нарушения со стороны эндокринной системы	Недостаточность коры надпочечников (начинающаяся с ингибирования гипоталамуса и завершающаяся истинной атрофией коры надпочечников) при длительном пероральном применении преднизолонa; синдром «отмены» вследствие недостаточности коры надпочечников (головная боль, тошнота, головокружение, анорексия, слабость, изменения эмоционального состояния, апатия и неадекватная реакция на стрессовые ситуации, «стероидный» сахарный диабет с низкой чувствительностью к инсулину, повышение концентрации глюкозы в крови у пациентов, уже страдающих сахарным диабетом; задержка роста у детей в результате нарушения секреции гормона роста и снижения чувствительности к гормону роста	Очень часто
	Синдром Иценко-Кушинга (лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение артериального давления, дисменорея, мышечная слабость,	Часто

Нарушения и заболевания	Побочные действия	Частота
	стрии) при длительном назначении пероральных доз выше физиологических, гипокалиемия вследствие минералокортикоидного эффекта, аменорея у женщин детородного возраста, повышение уровня холестерина, триглицеридов и липопротеинов при лечении высокими дозами, принимаемыми внутрь, пониженный или повышенный аппетит, повышение массы тела	
	Сахарный диабет (<1%) при лечении малыми дозами перорально, повышение концентрации холестерина, триглицеридов и липопротеинов при лечении низкими дозами перорально	Нечасто
	Изменения функции щитовидной железы	Редко
	Кетоацидоз и гиперосмолярная кома, проявление латентного гиперпаратиреоза, ускорение развития порфирии, синдром лизиса опухоли	Очень редко
	Повышенное выведение кальция, гипокальциемия, отрицательный азотистый баланс (повышенный распад белков)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, риск прободения органов желудочно-кишечного тракта при колите, илеите, дивертикулите	Часто
	Пептические язвы у пациентов, получающих лечение препаратами ацетилсалициловой кислоты и другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), желудочно-кишечное кровотечение (0,5%)	Нечасто
	Панкреатит после длительного лечения высокими дозами	Редко
	Тошнота, рвота, метеоризм, икота, диспепсия, повышенный аппетит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Абсцесс легкого у пациентов с раком легкого (12%)	Очень часто
	Повышенный риск развития туберкулеза	Часто
	Миопатия, поражающая дыхательные мышцы	Нечасто
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Повышение артериального давления (вследствие задержки натрия, что приводит к удержанию жидкости), усугубление хронической сердечной недостаточности (в результате задержки натрия)	Часто
	Кардиомиопатия с повышением риска снижения минутного объема сердца, аритмия вследствие гипокалиемии, острая сердечно-сосудистая недостаточность	Очень редко
	Брадикардия (вплоть до остановки сердца). У больных с острым и подострым инфарктом миокарда – распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной	Частота неизвестна

Нарушения и заболевания	Побочные действия	Частота
	мышцы.	
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	Остеопороз с соответствующими симптомами, такими как боль в спине, снижение подвижности, острая боль, компрессионные переломы позвонков и снижение высоты позвонков, переломы длинных костей (25%) при длительном лечении препаратом перорально; миопатия (10%) при лечении высокими дозами	Очень часто
	Бессосудистый асептический некроз костной ткани	Нечасто
	Тендинопатии, особенно ахиллова сухожилия и сухожилия четырехглавой мышцы бедра	Очень редко
	Патологические переломы костей, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости, снижение мышечной массы (атрофия).	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Иммуносупрессорный и противовоспалительный эффект, приводящий к маскированию или усугублению существующего заболевания, рецидив латентного туберкулеза	Часто
	Аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, местные аллергические реакции)	Нечасто
	Анафилактический шок	Редко
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Брадикардия, тахикардия, сердцебиение, аритмии, ЭКГ признаки транзиторной ишемии миокарда, коронарный вазоспазм, стенокардия, инфаркт миокарда	Неизвестно
<i>Нарушения психики</i>	Эйфория, депрессия, «стероидный» психоз	Часто
	Бессонница, колебания настроения, изменения личности, маниакальный синдром и галлюцинации.	Нечасто
	Состояния бреда, суицидальные мысли, обострение шизофрении, эпилепсии, расстройство поведения, нервозность, тревожность, спутанность сознания и амнезия	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Нарушение когнитивных функций (например, ослабление памяти), эпидуральный липоматоз	Редко
	Проявление латентной эпилепсии, псевдоопухоль головного мозга (доброкачественная внутримозговая гипертензия с такими симптомами, как головная боль, неясное зрение и нарушения зрения)	Очень редко
	Делирий, дезориентация, паранойя, повышение внутричерепного давления, нервозность или беспокойство, головокружение, вертиго, судороги	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Грибковые инфекции, поражающие кожу и слизистые оболочки, стрии, угревая сыпь, образование экхимозов и петехий, дерматит, эритема лица, атрофия, гирсутизм, нарушение заживления ран, повышенное потоотделение,	Часто

Нарушения и заболевания	Побочные действия	Частота
	телеангиэктазии и истончение кожи.	
	Эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко
	Гипер- или гипопигментация	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Повышение внутриглазного давления (до 40% пациентов, получавших лечение преднизолоном перорально), задняя субкапсулярная катаракта в 30% при длительном лечении препаратом перорально	Очень часто
	Глаукома (длительное лечение препаратом перорально)	Редко
	Экзофтальм (после очень длительного лечения препаратом перорально), хориоретинопатия	Очень редко
	Склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз, трофические изменения роговицы, папиллоидема, нарушение четкости зрения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение количества эозинофилов и лимфоцитов	Очень часто
	Повышение количества лейкоцитов и тромбоцитов	Часто
	Риск тромбоза вследствие повышения свертываемости крови	Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Ночная полиурия	Часто
	Образование мочевых камней вследствие повышенной экскреции кальция и фосфата	Нечасто
	Лейкоцитурия, склеродермический почечный криз*	Частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы	Редко

«* - среди различных популяций возникновение склеродермического почечного криза варьируется. Наибольший риск отмечается у пациентов с диффузной склеродермией. Самый низкий риск был отмечен у пациентов с ограниченной склеродермией (2%) и ювенильной склеродермией (1%).»

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Риск передозировки увеличивается при длительном использовании препарата, особенно в больших дозах.

Симптомы: повышение артериального давления, периферические отеки, усиление побочных эффектов.

Лечение острой передозировки: немедленное промывание желудка или вызывание

рвоты. Специфического антидота нет.

Лечение хронической передозировки: уменьшение дозы препарата, симптоматическое лечение.

Необходимо следить за уровнем электролитов крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Глюкокортикостероиды для системного применения.

Код АТХ: N02AB06.

5.1.1 Механизм действия

Преднизолон – синтетический глюкокортикостероидный препарат, дегидрированный аналог гидрокортизона. Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное действие, повышает чувствительность бета-адренорецепторов к эндогенным катехоламинам.

Взаимодействует с цитоплазматическими рецепторами глюкокортикостероидов (ГКС) с образованием комплекса, индуцирующего образование белков (в т. ч. ферментов, регулирующих в клетках жизненно важные процессы).

Белковый обмен: уменьшает количество глобулинов в плазме, повышает синтез альбуминов в печени и почках (с повышением коэффициента альбумин/глобулин в плазме крови), снижает синтез и усиливает катаболизм белка в мышечной ткани.

Липидный обмен: повышает синтез высших жирных кислот и триглицеридов, перераспределяет жир (накопление жира происходит преимущественно в области плечевого пояса, лица, живота), приводит к развитию гиперхолестеринемии.

Углеводный обмен: увеличивает абсорбцию углеводов из желудочно-кишечного тракта; повышает активность глюкозо-6-фосфатазы (повышение поступления глюкозы из печени в кровь); увеличивает активность фосфоенолпируваткарбоксилазы и синтез аминотрансфераз (активация глюконеогенеза); способствует развитию гипергликемии.

Водно-электролитный обмен: задерживает натрий и воду в организме, стимулирует выведение калия (минералокортикоидная активность), снижает абсорбцию кальция из желудочно-кишечного тракта, снижает минерализацию костной ткани.

Противовоспалительный эффект связан с угнетением высвобождения эозинофилами и тучными клетками медиаторов воспаления; индуцированием образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; с уменьшением проницаемости капилляров; стабилизацией клеточных мембран (особенно лизосомальных) и мембран органелл. Действует на все этапы воспалительного процесса: ингибирует синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты (липокортин угнетает фосфолипазу A₂, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и ингибирует биосинтез эндоперекисей, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления, аллергии и др.), синтез «провоспалительных цитокинов» (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа и др.); повышает устойчивость клеточной мембраны к действию различных повреждающих факторов.

Иммунодепрессивный эффект обусловлен вызываемой инволюцией лимфоидной ткани, угнетением пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов), подавлением миграции В-лимфоцитов и взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина-1, 2; гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов и снижением образования антител.

Противоаллергический эффект развивается в результате снижения синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения из сенсибилизированных тучных

клеток и базофилов гистамина и др. биологически активных веществ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток; подавления развития лимфоидной и соединительной ткани, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования, изменения иммунного ответа организма.

При обструктивных заболеваниях дыхательных путей действие обусловлено, главным образом, торможением воспалительных процессов, предупреждением или уменьшением выраженности отека слизистых оболочек, снижением эозинофильной инфильтрации подслизистого слоя эпителия бронхов и отложении в слизистой бронхов циркулирующих иммунных комплексов, а также торможением эрозирования и десквамации слизистой оболочки. Повышает чувствительность бета-адренорецепторов бронхов мелкого и среднего калибра к эндогенным катехоламинам и экзогенным симпатомиметикам, снижает вязкость слизи за счет уменьшения ее продукции.

Подавляет синтез и секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и вторично синтез эндогенных ГКС.

Тормозит соединительнотканые реакции в ходе воспалительного процесса и снижает возможность образования рубцовой ткани.

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1 Абсорбция

После приема внутрь преднизолон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (доступность до 85%, в зависимости от дозы), при больших дозах биодоступность меньше.

5.2.2 Распределение

Достижение уровня пикового значения концентрации в плазме крови происходит примерно в течение 1-2 часов. Максимум биологического действия достигается в противоположность этому медленнее (как правило, не ранее чем через 4-8 часов). Пища замедляет уровень пикового значения концентрации препарата в плазме крови, но не влияет на общую биодоступность.

Около 90-95% преднизолон находится в связанном состоянии, главным образом он связывается с глюкокортикоид-связывающим глобулином (транскортином), а также с альбуминами плазмы, если связь транскортина насыщена. Только 5-10% преднизолон не связано и биологически активно.

Преднизолон может проникать через плаценту, и в небольших количествах выделяется с молоком.

5.2.3 Метаболизм

Преднизолон метаболизируется в основном в печени в биологически неактивное соединение.

5.2.4 Выведение

Биологический период полувыведения составляет 18-36 часов. Период полувыведения в плазме крови составляет 2-4 часа и сокращается при использовании лекарственных средств, которые индуцируют ферменты печени. 25% преднизолон в неизмененном виде выводится почками.

5.2.5 Особые группы пациентов

При тяжелых заболеваниях печени (гепатит, цирроз) время полувыведения увеличивается. При гипоальбуминемических заболеваниях печени свободная активная фракция может значительно возрастать.

5.3 Данные доклинической безопасности

Нет данных.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Таблетка содержит:

целлюлоза микрокристаллическая (E460)
кремния диоксид коллоидный безводный (E551)
кроскармеллоза натрия (E468)
магния стеарат (E572)
лактоза моногидрат

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Храните препарат в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.
Храните препарат в недоступном для детей месте.
Храните препарат в оригинальной упаковке.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну, пять контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Упаковка для стационаров: 350 контурных упаковок с соответствующим количеством листов-вкладышей в коробку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА