

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КОРТІНЕФФ

(CORTINEFF)

Склад:

діюча речовина: флудрокортизону ацетат;

1 таблетка містить 0,1 мг флудрокортизону ацетату;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, желатин, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору з кремовим відтінком, круглі, з фаскою з обох боків, з гладкими поверхнями і цілісними краями, з одного боку гравіровані літерою «F», з іншого – «-».

Фармакотерапевтична група.

Кортикостероїди для системного застосування. Мінералокортикоїди. Код АТХ N02A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кортінефф (флудрокортизон) – синтетичний гормон кори надниркових залоз, фторований похідний гідрокортизону з сильною мінералокортикотропною дією. Запальні захворювання не є показаннями для застосування флудрокортизону.

Флудрокортизон діє на дистальний відділ ниркових канальців, стимулюючи реабсорбцію натрію та затримку води, а також збільшує виведення калію та іонів водню. Флудрокортизон може гальмувати функцію кори надниркових залоз, активність щитовидної залози, виділення АКТГ гіпофізом. Також може стимулювати відкладення глікогену у печінці, зменшувати кількість еозинофілних гранулоцитів, може призводити до негативного азотистого балансу.

Фармакокінетика.

Після внутрішнього застосування флудрокортизон швидко і повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Дослідження у людини та тварин після внутрішньовенного і дуоденального

введення показали, що, залежно від виду, через 30 хвилин після введення 50 % або більше стероїду залишалось у незміненому вигляді. Після введення у формі ацетату в крові можна визначити тільки неетерифікований спирт. Концентрація у крові досягає найвищого значення між 4-ою та 8-ою годинами. Максимальна концентрація у сироватці крові у здорових добровольців після внутрішньовенного введення спостерігається приблизно через 1,7 години від моменту введення.

Період напіввиведення після внутрішньовенного введення у тварин, а також у здорових добровольців становить 30 хвилин. Унаслідок уведення тваринам ацетату спостерігалось трифазне зниження концентрації у крові, а кожна фаза може відповідати виведенню метаболіту.

На 70–80 % флудрокортизон зв'язується з білками плазми, в основному з фракцією глобулінів. У здорових добровольців 80 % виводиться із сечею, а решта 20 % – іншими шляхами. Подібно до того, як при метаболізмі інших стероїдів, виведення з жовчю врівноважується резорбцією з кишечника, і мала кількість виводиться з калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна терапія первинної та вторинної недостатності кори надниркових залоз при хворобі Аддісона. Лікування адрено-генітального синдрому з синдромом втрати солі.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до флудрокортизону або до будь-якого компонента препарату. Системна інфекція, якщо не проводиться специфічне лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні Кортінеффу:

- з барбітуратами, протиепілептичними засобами (фенітоїн, карбамазепін), рифампіцином, рифабутином, примідоном, аміноглутатимідом, антигістамінними препаратами ослаблюється сила дії флудрокортизону завдяки індукції мікросомальних ферментів;
- з анаболічними стероїдами, андрогенами збільшується ризик набряків, висипань;
- з ін'єкціями амфотерицину та препаратами, які зменшують рівень калію: пацієнтів слід моніторувати на предмет гіпокаліємії;
- антихолінестерази: ефект від взаємодії з антихолінестеразними ліками може бути антагоністичним;
- пероральні антикоагулянти: кортикостероїди можуть потенційно зменшувати антикоагулянтну дію;

- антигіпертензивні ліки, включаючи діуретики: кортикостероїди мають антагоністичний ефект на антигіпертензивні ліки та діуретики; гіпокаліємічний ефект діуретиків, включаючи ацетазоламід, посилюється;
- антитуберкульозні ліки: концентрація ізоніазиду в сироватці крові може зменшуватися;
- циклоспорин: слід моніторувати докази збільшення токсичності циклоспорину при одночасному застосуванні цих ліків;
- глікозиди дигіталісу: одночасне застосування може збільшувати токсичність дигіталісу;
- з пероральними контрацептивами, які містять естрогени, уповільнюється метаболізм та посилюється дія флудрокортизону;
- індуктори ферментів печінки: (аміноглютемід, барбітурати, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифабутин, рифампіцин): можуть збільшувати метаболічний кліренс. Пацієнтів слід моніторувати щодо можливого зменшення ефектів стероїду, дозування слід корегувати відповідно;
- гормони людського росту: можливий інгібуючий ефект на вплив дії гормону;
- кетоконазол: кліренс кортикостероїду може зменшуватися, призводячи до посилення його ефектів;
- деполаризуючі міорелаксанти: кортикостероїди можуть зменшувати або збільшувати нейромускулярну блокуючу дію;
- тиреоїдні ліки: метаболічний кліренс адренкортикоїдів зменшується у пацієнтів із гіпотиреозом та збільшується у пацієнтів з гіпертиреозом. Зміни тиреоїдного статусу можуть як наслідок вимагати корегування дози;
- з антитромботичними засобами (похідні кумарину, індадіон, гепарин, стрептокіназа, урокіназа) зменшується, а в деяких осіб збільшується ефективність дії цих препаратів.

Дозу необхідно призначати, враховуючи показники протромбінового часу;

- з пероральними протидіабетичними препаратами, інсуліном – ослаблення протидіабетичної дії;
- із сечогінними препаратами – зменшується ефект дії діуретиків, гіпокаліємія, ослаблення дії проносних препаратів;
- з нестероїдними протизапальними ліками збільшується ризик розвитку виразкової хвороби та кровотечі зі шлунково-кишкового тракту;
- з ліками та продуктами, що містять натрій – набряки, підвищення артеріального тиску; може виникнути необхідність обмеження натрію в дієті, а також ліків із великим вмістом натрію; застосування кортикостероїдів іноді вимагає додаткового прийому натрію.

Антигістамінні ліки погіршують ефективність флудрокортизону.

При одночасному застосуванні вакцин, що містять живі віруси, та імуносупресивних доз глюкокортикостероїдів можливий розвиток вірусних захворювань та зниження ефективності вакцини.

Очікується, що одночасне введення глюкокортикоїдів та інгібіторів СУРЗА, у тому числі продуктів, що містять кобіцистат, збільшує ризик виникнення системних побічних реакцій. Необхідно уникати таких взаємодій, якщо тільки перевага не перевищує підвищений ризик розвитку системних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням глюкокортикоїдів. У цьому випадку пацієнт повинен контролювати системні ефекти глюкокортикоїдів.

Можливі системні ефекти включають: синдром Кушинга, кушингоподібний синдром, пригнічення надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісткової маси, катаракту та глаукому.

Саліцилати: кортикостероїди можуть знижувати сироваткові рівні саліцилатів та знижувати її ефективність. Навпаки, припинення лікування кортикостероїдами під час терапії високими дозами саліцилатів може спричинити токсичність саліцилатів.

Особливості застосування.

Завдяки сильному мінералокортикоїдному ефекту флудрокортизону слід контролювати кількість та прийом солі для запобігання ризику виникнення гіпертензії, набряків, або підвищення маси тіла. При тривалому прийомі препарату рекомендується періодичний моніторинг рівня електролітів у сироватці крові. Завдяки ризику, асоційованому з затримкою натрію в організмі, Кортінефф слід застосовувати тільки при показаннях до застосування.

Кортінефф є сильним мінералокортикоїдним препаратом і його слід застосовувати перш за все у замісній терапії. Будь-які побічні ефекти, які можуть виникнути при прийомі препарату, можливо, зменшуються при належному корегуванні дози.

При тривалому застосуванні флудрокортизону розвивається адренкортикотропна атрофія, яка може мати місце навіть протягом кількох років після відміни лікування. Відміну кортикостероїдної терапії слід вести за довготривалою схемою, яка повинна бути поступовою для запобігання ризику адренкортикоїдної недостатності. У стресових ситуаціях (травма, хірургічне втручання) пацієнтам, які отримують довготривалу терапію, слід додавати корегуючу кортикостероїдну терапію, яку слід продовжувати разом з терапією Кортінеффом та протягом кількох років після її завершення.

Флудрокортизон може маскувати симптоми інфекції, зменшуючи опір до інфекції та спроможність до її локалізації.

Пацієнти, які приймають лікарські препарати, що пригнічують імунну систему, є більш вразливими до інфекції, ніж здорові пацієнти. Перебіг вітряної віспи, оперізувального лишая та кору може бути тяжчим при лікуванні кортикостероїдами. Пацієнтам, які не перехворіли на ці захворювання раніше, слід уникати контакту з хворими.

Пацієнтів, які не перехворіли на вітряну віспу і приймають пероральні кортикостероїди з причин, не пов'язаних із замісною терапією, слід віднести до групи ризику захворювання на тяжку форму віспи. Може відбутися загострення таких захворювань як пневмонія, гепатит та дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові.

Після контакту з хворим на вітряну віспу показане введення імуноглобуліну *Varicella zoster* (VZIG) пацієнтам, які приймають кортикостероїди у даний час, або тим, які приймали їх протягом трьох місяців, що передували контакту з інфекцією. VZIG слід вводити протягом

З днів, але не пізніше, ніж через 10 днів після контакту з хворим на вітряну віспу. Не слід припиняти прийом кортикостероїдів, треба збільшити їх дозу. Після контакту з хворим на кір слід ввести імуноглобулін (IG).

Хворим, які лікуються флудрокортизоном, не слід робити щеплення живими вірусними вакцинами.

Застосування інактивованої бактеріальної або вірусної вакцини може не спричинити очікуваного збільшення антитіл.

Спеціальні застереження.

Враховуючи, що препарат Кортінефф передбачає довготривале застосування у першу чергу як замісну терапію, для зменшення побічних ефектів, які можуть з'явитися внаслідок глюкокортикотропної дії, його слід застосовувати у найменших ефективних дозах.

Слід обережно застосовувати флудрокортизон при наявних або нещодавно перенесених стравохідно-кишкових анастомозах, дивертикулах кишечника, тромбофлебіті, наявних або нещодавно перенесених важких афективних розладах (особливо при попередніх стероїдних психозах), захворюваннях, які супроводжуються висипаннями, метастатичною карциномою.

Ефекти кортикостероїдів можуть бути посилені у пацієнтів із гіпотиреозом або зменшуватися у пацієнтів із гіпертиреозом.

Слід обережно застосовувати флудрокортизон у випадках хронічного нефриту або ниркової недостатності, остеопорозу (особливо у жінок у постменопаузі), активної пептичної виразки або її ремісії, міастенії, грибкової або вірусної інфекцій, місцевої або системної, глаукоми (або глаукоми у сімейному анамнезі), гіперліпідемії, гіпоальбумінемії.

Введення флудрокортизону пацієнтам з активним туберкульозом слід обмежити випадками дисемінованого туберкульозу або туберкульозу зі швидкоплинним перебігом і тільки з одночасним протитуберкульозним лікуванням. Пацієнтів з прихованими формами туберкульозу або позитивною туберкуліновою пробою, які отримують флудрокортизон, слід моніторувати, враховуючи ризик розвитку туберкульозу. При тривалому застосуванні кортикостероїдів пацієнти повинні отримувати протитуберкульозні препарати з профілактичною метою.

Слід дотримуватись обережності при застосуванні флудрокортизону у пацієнтів із гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стероїдною міопатією, епілепсією, порушеною функцією печінки, а також гострим психозом та психічними розладами. Наявна у минулому емоційна лабільність або психотичні розлади можуть посилюватися при застосуванні флудрокортизону. У пацієнтів із недостатністю щитовидної залози або цирозом печінки дія флудрокортизону сильніша.

Пацієнти або ті особи, які за ними доглядають, повинні бути попереджені про потенційно тяжкі психіатричні побічні реакції, які можуть виникати при застосуванні системних стероїдів. Ці симптоми можуть виникати протягом кількох днів або тижнів після початку лікування. Ризик може бути вищим при застосуванні більших доз та системного впливу, незважаючи на те, що рівні доз не дозволяють спрогнозувати напад, тип, важкість або тривалість реакцій. Більшість реакцій є зворотніми після зменшення дози або відміни препарату, незважаючи на те, що специфічне лікування може бути необхідним. Пацієнти, або особи, які за ними доглядають, повинні не соромитися шукати медичної поради, якщо розвиваються психологічні симптоми, які їх непокоять, особливо депресивний настрій або суїцидальна ідея. Пацієнти або особи, які за ними доглядають, повинні бути попереджені

про можливі психіатричні порушення, які можуть виникати або впродовж, або негайно після корекції дози системних стероїдів, оскільки такі реакції були відзначені нечасто.

Слід також бути обережними пацієнтам з наявним або попереднім анамнезом тяжких афективних розладів або їх рідних у спорідненні першого ступеня при застосуванні системних кортикостероїдів з точки зору депресивних або маніакально-депресивних захворювань та попередніх стероїдних психозів.

У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, може настати погіршення, яке вимагатиме застосування вищої дози інсуліну. Флудрокортизон може спричиняти маніфестацію латентного цукрового діабету.

У жінок існує ризик нерегулярних місячних кровотеч.

Дітей, народжених від матерів, які приймали високі дози кортикостероїдів у період вагітності або у період грудного годування, слід обстежувати з метою виявлення можливої недостатності кори надниркових залоз. У дітей, які тривалий час приймають кортикостероїди, можливі порушення росту та розвитку.

Хворим із гіпопротромбінемією потрібно обережно приймати ацетилсаліцилову кислоту у поєднанні з флудрокортизоном.

У поодиноких випадках у пацієнтів, які приймають кортикостероїди, особливо у випадках раніше підтвердженої підвищеної чутливості до лікарських препаратів, можуть виникати анафілактичні реакції.

Кортінефф містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози та галактози не слід приймати препарат.

Порушення зору. Візуальні порушення можуть виникнути внаслідок системного і місцевого застосування кортикостероїдів. Якщо у пацієнта виникають такі симптоми як нечіткість зорового сприйняття або інші проблеми з зором, слід звернути увагу на звернення до офтальмолога для виявлення можливих причин катаракти, глаукоми або таких рідкісних захворювань як центральна серозна хоріоретинопатія (CSCR), про яку повідомляли після системного та місцевого застосування кортикостероїдів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Забороняється застосування флудрокортизону жінкам репродуктивного віку та у період вагітності за умови відсутності життєвих показань. Пацієнтки, у яких розвивається прееклампсія та відбувається затримка рідини в організмі, повинні перебувати під пильним наглядом лікаря.

Може бути малий ризик виникнення «вовчої пащі» та затримки внутрішньоутробного розвитку. У новонароджених може виникнути гіпоадrenalізм (гіпофункція надниркових залоз). Новонароджених від матерів, які отримували значні дози кортикостероїдів упродовж вагітності або впродовж годування груддю, необхідно ретельно спостерігати щодо ознак гіпофункції надниркових залоз.

Флудрокортизон проникає у грудне молоко та може спричинити у дитини небажані реакції:

затримку росту або пригнічення секреції ендогенних гормонів кори надниркових залоз, тому на період лікування слід припинити годування груддю.

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

Відсутні дані, що стосуються впливу на психофізичний стан людини та швидкість нейромоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Дозу препарату підбирати індивідуально, залежно від тяжкості захворювання та реакції на терапію. Протягом лікування може виникнути необхідність у зміні дози залежно від перебігу хвороби або у стресовій ситуації як, наприклад, оперативне втручання, травма або інфекційне захворювання.

Для дорослих: звичайна рекомендована доза становить від 0,1 мг до 0,3 мг (1-3 таблетки) на добу. Таблетки не слід ділити.

У разі пропуску дози слід прийняти препарат якнайшвидше або, якщо наближається час прийняття чергової дози, пропущену дозу не приймати та продовжувати прописану схему лікування. Не можна приймати дві дози одночасно.

Пацієнти літнього віку: корекція дози не потрібна.

Діти.

Безпека та ефективність застосування дітям офіційно не встановлені, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Моніторинг концентрації електролітів у сироватці крові є необхідним. Слід розглянути введення калію хлориду та обмеження натрію у дієті. У випадку прийому великої одиничної дози флудрокортизону слід прийняти велику кількість води. З метою запобігання передозуванню необхідний моніторинг концентрації електролітів у сироватці крові. Слід розглянути введення калію хлориду та обмеження натрію у дієті.

Побічні реакції.

Флудрокортизон може маскувати симптоми інфекцій, зменшувати їх інтенсивність, зменшувати імунітет до інфекцій та можливість для її локалізації.

Більшість побічних ефектів пов'язана з мінералокортикотропною дією флудрокортизону,

включаючи водно-електролітні порушення: затримка натрію та рідини в організмі, артеріальна гіпертензія, набряки, застійна недостатність кровообігу, втрата калію, гіпокаліємічний алкалоз, аритмії або зміни на ЕКГ, пов'язані з дефіцитом калію, та підвищене виведення кальцію. Короткотривале застосування флудрокортизону, подібно до інших кортикостероїдів, лише спорадично зумовлює побічні ефекти, пов'язані з глюкокортикотропною активністю. Ризик розвитку нижченаведених побічних ефектів стосується перш за все пацієнтів, які приймають флудрокортизон тривалий час або одночасно з іншими кортикостероїдами.

З боку кістково-м'язової системи: м'язова слабкість, стероїдна міопатія, втрата м'язової маси, остеопороз, компресійні переломи хребта, асептичний некроз голівки стегнової та плечової кістки, патологічні переломи трубчастих кісток, розрив сухожиль, аваскулярний остеонекроз.

З боку шлунково-кишкового тракту: пептична виразка та її наслідки: кровотеча, перфорація стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, перфорація товстого або тонкого кишечника, особливо у хворих із запаленням кишечника; запалення підшлункової залози; здуття живота; ульцерозне запалення стравоходу, порушення травлення; кандидози, надмірний апетит.

З боку шкіри: висипання, уповільнене загоєння ран; потоншення шкіри; екхімози та гематоми; еритема; надмірне потовиділення, пурпура, атрофічні смуги на шкірі, вугри, шкірні прояви, які нагадують зміни, характерні для системного червоного вовчака, зниження реакції у шкірних тестах, гірсутизм.

З боку нервової системи: ейфорія, розлади особистості, депресія, розлади сну, судоми; підвищення внутрішньочерепного тиску з папілярним набряком (псевдопухлина мозку – як правило, після занадто швидкого зниження дози); запаморочення та головний біль, неврит або парестезії, посилення симптомів психозу, епілепсія.

Ендокринні розлади: нерегулярні менструації або аменорея; розвиток синдрому Кушинга; гальмування росту у дітей; вторинна недостатність кори надниркових залоз та гіпофіза, особливо у стресових ситуаціях (хвороба, травма, оперативне втручання), зниження толерантності до вуглеводів; маніфестний цукровий діабет та збільшення потреби в інсуліні та антидіабетичних препаратах у хворих із наявним цукровим діабетом, гірсутизм, збільшення маси тіла, негативний білковий та кальцієвий баланс, надмірний апетит.

З боку органів зору: задня субкапсулярна катаракта; підвищення внутрішньоочного тиску; глаукома; екзофтальм, потоншення рогівки або склери, загострення очних захворювань грибкової та вірусної етіології, нечіткість зорового сприйняття.

Інші порушення: некротичний васкуліт або лімфангіт, тромбофлебіт та облітеруючий ендартеріїт, лейкоцитоз, безсоння, алергічні реакції, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, свербіж, кропив'янка, вертиго, папілоедема.

Симптоми та ознаки синдрому відміни: пропасниця, міалгія, артралгія, риніт, кон'юнктивіт; болісні потовщення шкіри, які сверблять; втрата маси тіла. Занадто швидка відміна дози після тривалого застосування може призвести до гострої адреналової недостатності, гіпотензії та летального наслідку.

Термін придатності. 3 роки. Не приймати ліки після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та волог, недоступному для дітей місці.

Упаковка. 20 таблеток у флаконі з оранжевого скла з поліетиленовою пробкою по 1 флакону у картонній коробці.

20 таблеток у блістері, по 1 блістеру з фольги з ПВХ/Ал, у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Адамед Фарма», Польща/ Adamed Pharma S.A., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце, Польща/ ul. marsz. J. Pilsudskiego 5, Pabianice, 95 - 200, Poland.