КОРТИПАН

"УТВЕРЖДЕНО"
Фармакологический комитет
Государственного учреждения
"Центр безопасности фармацевтической продукции"
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан
19.04.2025г. №11

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название препарата: Кортипан

Действующее вещество (МНН): бетаметазона натрия фосфат, бетаметазона дипропионат comb drug (Betamethasone dipropionate, Betamethasone sodium phosphate)

Лекарственная форма: суспензия для инъекций

Состав:

Одна ампула содержит:

активные вещества: бетаметазона натрия фосфат (в пересчете на 100% сухое вещество) 2,63 мг (эквивалентно 2,0 мг бетаметазона), бетаметазона дипропионат (в пересчете на 100% сухое вещество) 6,43 мг (эквивалентно 5,0 мг бетаметазона);

вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат (нипагин, Е218), пропил-парагидроксибензоат (нипазол, Е 216), бензиловый спирт, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, динатрия эдетат (Трилон Б), кармелозы натрия (натрия карбоксиметилцеллюлоза), полисорбат 80, полиэтиленгликоль 4000, соляная кислота, вода для инъекций.

Описание: Прозрачная, бесцветная или светло-желтая слегка вязкая жидкость, содержащая легко ресуспендируемые белые или почти белые частицы, свободная от посторонних включений. При взбалтывании образуется стойкая суспензия белого или желтоватого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Кортикостероиды для системного применения. Глюкокортикоиды.

Код АТХ: H02AB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Кортипан представляет собой смесь растворимых и малорастворимых эфиров бетаметазона, обладающих сильным противовоспалительным, противоревматическим и противоаллергическим действием, используемым при лечении заболеваний, чувствительных к кортикостероидам. Быстрый терапевтический эффект обеспечивается растворимым эфиром бетаметазона фосфата натрия, который быстро всасывается после инъекции. Пролонгированное действие достигается за счет бетаметазона дипропионата, который мало растворим и всасывается медленно, таким образом симптомы контролируются в течение более длительного периода времени. Небольшие кристаллы бетаметазона дипропионата позволяют использовать тонкие иглы (калибром до 26) для внутрикожного и внутриочагового введения.

Бетаметазон обладает сильным глюкокортикоидным действием и незначительной минералокортикоидной активностью. Глюкокортикоиды проникают через клеточные мембраны и образуют комплексы со специфическими цитоплазматическими рецепторами. Затем эти комплексы проникают в клеточное ядро, связываются с ДНК (хроматином) и стимулируют транскрипцию мРНК и последующий синтез различных ферментов, чем и объясняется эффект при системном применении. Глюкокортикоиды не только оказывают существенное воздействие на воспалительный процесс и иммунный ответ, но также влияют на углеводный, белковый и жировой обмен. Они также оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему, скелетные мышцы и центральную нервную систему.

Влияние на воспалительный процесс и иммунный ответ

Глюкокортикоиды обладают противовоспалительными, иммунодепрессивными и противоаллергическими свойствами. Благодаря этим свойствам достигаются следующие терапевтические эффекты: уменьшение количества иммуноактивных клеток вблизи очага воспаления; уменьшение вазодилатации; стабилизация лизосомальных мембран; ингибирование фагоцитоза; уменьшение продукции простагландинов и родственных им соединений. Противовоспалительное действие примерно в 25 раз интенсивнее действия гидрокортизона и в 8-10 раз, действия преднизолона (в эквивалентных дозах).

Влияние на углеводный и белковый обмен

Глюкокортикоиды оказывают катаболическое действие на белки. Высвобождающиеся аминокислоты превращаются в процессе глюконеогенеза в печени в глюкозу и гликоген. Потребление глюкозы в периферических тканях снижается, что может привести к гипергликемии и глюкозурии, особенно у пациентов с риском развития сахарного диабета.

Влияние на жировой обмен

Глюкокортикоиды обладают липолитическим действием, которое в первую очередь проявляется в области конечностей. Глюкокортикоиды оказывают также липогенетическое действие, которое наиболее выражено в области грудной клетки, шеи и головы. Все это приводит к перераспределению жировых отложений. Максимальная фармакологическая активность глюкокортикоидов проявляется не на пике концентрации в плазме, а уже после него, следовательно, действие глюкокортикоидов обусловлено в первую очередь влиянием на активность ферментов.

Фармакокинетика

Всасывание

Пролонгированная активность достигается за счет бетаметазона дипропионата, это вещество практически не растворяясь, формирует депо, и таким образом, всасывание проходит медленнее, а облегчение симптомов длится дольше.

Биотрансформация

Бетаметазон метаболизируется в печени. Бетаметазона фосфат натрия легко растворим в воде и метаболизируется в организме до бетаметазона, биологически активного стероида. Бетаметазон в основном связывается с альбумином. У пациентов с заболеваниями печени, клиренс бетаметазона замедляется.

Выведение

Бетаметазон выводится почками. Период полувыведения бетаметазона при пероральном или парентеральном введении составляет ≥300, а биологический период полувыведения составляет 36–54 часа.

Комбинация бетаметазона дипропионата/бетаметазона фосфата натрия

Группе из шести взрослых пациентов вводили внутримышечно суспензию бетаметазона, меченную тритием: двое получали 5 мг меченого бетаметазона дипропионата, двое получали 1,66 мг меченого бетаметазона фосфата натрия и двое получали комбинацию 5 мг бетаметазона дипропионата, меченого тритием + 2 мг немеченого бетаметазона фосфата натрия.

В рамках этого исследования, введенный внутримышечно бетаметазона фосфат натрия, быстро всасывался и немедленно гидролизовался, достигая максимальной концентрации в плазме через 60 минут. Бетаметазона фосфат натрия практически полностью выводился в первый день введения; через два дня радиоактивное вещество выводилось мало. Примерно 80% радиоактивного вещества было обнаружено в моче. С другой стороны, бетаметазона дипропионат всасывался очень медленно, метаболизировался постепенно и частично выводился более, чем через 10 дней. Однако большая часть радиоактивного вещества была выведена через 7-8 дней. Точно так же при введении комбинации, примерно 40% радиоактивности выводится за 10 дней, большая часть которой выводится на седьмой день.

Показания к применению

Скелетно-мышечная система и мягкие ткани: ревматоидный артрит, остеоартрит, бурсит, анкилозирующий спондилоартрит, эпикондилит, радикулит, кокцидия (боль в копчике), радикулит, люмбаго, острый подагрический артрит, кривошея, ганглиозная киста, экзостоз (нарост костно-хрящевой ткани) и фасциит.

Аллергические заболевания: хроническая бронхиальная астма (в том числе в комплексной терапии астматического статуса), сенная лихорадка, ангионевротический отек, тяжелый аллергический бронхит, контактный дерматит, атопический дерматит, сезонный или круглогодичный аллергический ринит, лекарственные реакции, сывороточная болезнь и реакции, вызванные лекарствами или укусами насекомых.

Дерматологические заболевания: атопический дерматит (монетовидная экзема), нейродермит (простой опоясывающий лишай), контактный дерматит, тяжелый солнечный дерматит, крапивница, гипертрофический красный плоский лишай, диабетическая липодистрофия, очаговая алопеция, дискоидная красная волчанка, псориаз, келоидные рубцы, обычная пузырчатка, герпетиформный дерматит и кистозные угри.

Коллагенозы: системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит и узелковый периартериит.

Неопластические заболевания: в качестве паллиативного лечения лейкозов и лимфом у взрослых; острый лейкоз у детей.

Другие состояния: адреногенитальный синдром, язвенный колит, болезнь Крона, спру, педиатрические заболевания (бурсит под твердой мозговой оболочкой, ригидный большой палец стопы, варусная деформация пальцев), состояния, требующие субконъюнктивальных инъекций, кортикостероидозависимые заболевания крови, нефрит и нефротический синдром.

Первичная или вторичная надпочечниковая недостаточность (при обязательном одновременном введении минералокортикостероидов).

Способ применения и дозы

Режим дозирования и способ введения устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение.

Препарат Кортипан рекомендуется для:

1) внутримышечных инъекций при заболеваниях, реагирующих на действие системных кортикостероидов;

2) прямых инъекций в пораженные мягкие ткани по показаниям;

3) внутрисуставных и околосуставных инъекций при артритах;

4) внутритканевых инъекций при различных дерматологических заболеваниях;

5) местных инъекций при некоторых воспалительных и кистозных заболеваниях стопы.

Перед введением необходимо взболтать.

Дозировка

Доза должна быть минимальной, период применения - максимально коротким.

Дозу необходимо подбирать до получения удовлетворительного клинического ответа. При отсутствии удовлетворительного клинического ответа через определенный промежуток времени, препарат Кортипан необходимо отменить путем постепенного уменьшения дозы и назначить другую терапию.

После достижения терапевтического эффекта, поддерживающую дозу подбирают путем постепенного снижения дозы, вводимой через определенные интервалы времени, пока не будет достигнута минимальная доза, обеспечивающая адекватный клинический эффект.

Способ введения

<u>*Кортипан нельзя использовать для внутривенного или подкожного введения.*</u>

<u>*При системной терапии*</u> начальная доза препарата Кортипан в большинстве случаев составляет 1-2 мл. Введение повторяют по необходимости, в зависимости от состояния пациента. Введение осуществляют путем глубокой внутримышечной (в/м) инъекции в ягодичную область. Дозировки и частоту введения подбирают индивидуально с учетом тяжести состояния пациента и терапевтического ответа:

-при тяжелых состояниях (красная волчанка и астматический статус), нуждающихся в экстренных мерах, начальная доза препарата может составлять 2 мл;

-при дерматологических заболеваниях, как правило, достаточно 1 мл препарата, в зависимости от терапевтического ответа его введение можно повторить;

-при заболеваниях дыхательной системы действие препарата Кортипан начинается в течение нескольких часов после внутримышечной инъекции препарата. При бронхиальной астме, сенной лихорадке, аллергическом бронхите и аллергическом рините существенное улучшение состояния достигается после введения 1-2 мл препарата;

-при острых и хронических бурситах, начальная доза для внутримышечного введения составляет 1-2 мл препарата. При необходимости препарат вводят повторно.

<u>*При местном введении*</u> одновременное применение местного анестетика требуется редко. При одновременном введении с местным анестетиком, Кортипан можно смешать в шприце (не во флаконе) с 1% или 2% раствором прокаина гидрохлорида или лидокаина, используя лекарственные формы, не содержащие парабены. Можно также применять аналогичные местные анестетики. Не разрешается применение анестетиков, которые содержат метилпарабен, пропилпарабен, фенол и другие подобные вещества. При применении анестетика в комбинации с препаратом Кортипан, сначала набирают в шприц из флакона необходимую дозу препарата, потом в этот же шприц набирают из ампулы необходимое количество местного анестетика и встряхивают в течение короткого периода времени.

При *острых бурситах* (субдельтовидном, подлопаточном, локтевом и преднадколенниковом) введение в синовиальную сумку 1-2 мл препарата Кортипан может облегчить боль и полностью возобновить подвижность в течение нескольких часов.

Как только острые симптомы купируются, хронический бурсит можно лечить введением низких доз препарата Кортипан.

В случае острых состояний, таких как теносиновит, тендинит и перитендинит, введение препарата Кортипан должно улучшить симптомы заболевания. При хронических формах этих состояний, в зависимости от состояния каждого отдельного пациента, может потребоваться повторная инъекция.

После внутрисуставного введения дозы Кортипан 0,5- 2 мл, в течение двух-четырех часов можно облегчить боль и скованность, вызванные ревматоидным артритом и остеоартритом. При обоих состояниях, в большинстве случаев длительность облегчения симптомов с большими вариациями составляет четыре и более недель.

<u>*Внутрисуставное введение*</u> препарата Кортипан хорошо переносится суставными и периартикулярными тканями.

Рекомендуемые дозы препарата для введения в большие суставы (коленный, тазобедренный, плечевой) - 1-2 мл;

для средних суставов (локтевой, лучезапястный, голеностопный) - 0.5-1 мл;

для мелких суставов (стопа, рука, грудная клетка) - 0.25-0.5 мл.

Дерматологические состояния могут реагировать на внутриочаговое введение препарата Кортипан. Реакция некоторых поражений, которые не поддаются прямому лечению, может быть связана со слабым системным действием препарата.

При некоторых *заболеваниях кожи* эффективно внутрикожное введение препарата непосредственно <u>*в очаг поражения*</u>, доза составляет 0.2 мл/см^2. Место поражения равномерно обкалывают с использованием туберкулинового шприца и иглы 26 G. Суммарная доза препарата, введенного во все участки введения в течение 1 недели, не должна превышать 1 мл. При определенных состояниях, таких как ригидность большого пальца стопы, варусный палец и острый подагрический артрит, облегчение наступает быстро. Для большинства инъекций рекомендуется использовать туберкулиновый шприц и иглу калибра 25 G.

Рекомендованные разовые дозы препарата Кортипан (1 раз в неделю):

-при твердой мозоли - 0.25 мл (как правило, делают 2 последовательные инъекции);

-при шпоре - 0.5 мл;

-при тугоподвижности большого пальца стопы - 0.5 мл;

-при синовиальной кисте - от 0.25 до 0.5 мл; при тендосиновите - 0.5 мл;

-при остром подагрическом артрите - от 0.5 до 1 мл.

После достижения терапевтического эффекта, поддерживающую дозу подбирают путем постепенного снижения начальной дозы через определенные интервалы времени до достижения минимальной эффективной дозы.

Воздействие на пациента стрессовых ситуаций (которые не связаны с заболеванием) может потребовать увеличения дозы препарата Кортипан.

Отмену препарата после длительной терапии следует проводить путем постепенного снижения дозы. У детей в период роста, кортикостероиды следует применять только по абсолютным показаниям и под особо тщательным контролем лечащего врача.

Побочные действия

Классификация частоты развития нежелательных побочных эффектов: очень часто (>1/10); часто (от >1/100 до <1/10); нечасто (от >1/1000 до <1/100); редко (от >1/10000 до <1/1000); очень редко (от <1/10000), частота не известна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Часто (≥1/100, <1/10)

- мышечная слабость, снижение мышечной массы, остеопороз, задержка роста у детей
- атрофия кожи и подкожной клетчатки
- головная боль, эйфория, перепады настроения, бессонница
- нарушение менструального цикла (в том числе нерегулярные менструации), появление симптомов Кушинга, задержка внутриутробного развития плода или роста ребенка, вторичная адренокортикальная и гипофизарная иммунологическая толерантность (особенно во время стресса при травме, хирургическом вмешательстве, болезни), проявления латентного сахарного диабета, повышение потребности в инсулине или пероральных антидиабетических средствах
- задержка натрия, дефицит калия, задержка жидкости

-угнетение реакции на кожные пробы, маскировка симптомов инфекции и активирование латентной инфекции, снижение сопротивляемости к инфекциям (в том числе к микобактериям туберкулеза, грибковой инфекции и вирусам).

Нечасто (≥1/1000, <1/100)

- нестабильность суставов (после повторных инъекций)

-гиперпигментация, гипопигментация, истончение кожа, петехии и экхимозы, эритема лица, повышенное потоотделение, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, снижение реакции на кожный тест, нарушение заживления ран

- Кушингоидные изменения кожи с измененным распределением жира, акне, гирсутизмом и пурпурой
- повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва (обычно после окончания лечения), судороги, головокружение, артериальная гипертензия
- задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома
- гипокалемический алкалоз.

Редко (≥1/10000, <1/1000)

-кортикостероидная миопатия, нарастание симптомов миастении, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной или плечевой костей, патологические переломы трубчатых костей, разрывы сухожилий, артропатии (подобные болезни Шарко)

- икота, язвенная болезнь с риском перфорации и кровотечения, панкреатит, вздутие живота, язвенный эзофагит
- нарушение толерантности к глюкозе
- сердечная недостаточность у пациентов с заболеваниями сердца
- экзофтальм, нечеткость зрения, слепота, связанная с инъекцией в очаг поражения на лице или голове
- отрицательный азотистый баланс (вследствие катаболизма белка)

-тяжелая депрессия с психическими нарушениями, изменение личности

- анафилактическая, гиперчувствительная, гипотензивная или шокоподобная реакция на введение препарата
- обострение с покраснением и отеком после инъекции (после внутрисуставной инъекции), стерильный абсцесс.

Частота неизвестна

- затуманенное зрение.

Побочные реакции при парентеральном введении кортикостероидов

Нежелательные явления, как и при применении других глюкокортикостероидов, зависят от дозы и длительности применения препарата. Эти реакции, как правило, обратимы и могут быть уменьшены путем снижения дозы.

Из-за низкого уровня в крови, системные побочные эффекты при местном применении глюкокортикоидов развивались редко, но с увеличением дозы и частоты применения повышался риск гиперкортицизма (с задержкой жидкости и натрия, нестабильностью сахарного диабета и артериальной гипертензией и др.).

В зависимости от места инъекции, имеется риск развития локальной инфекции: артрита, локальной мышечной атрофии, атрофии подкожной и кожной клетчатки, риск разрыва сухожилия (при инъекции в сухожилие), острого микрокристаллического артрита с ранним началом (для микрокристаллической суспензии), локальных кальцинатов, местных и общих аллергических реакций, асептических абсцессов, постинъекционных воспалительных гиперемий (после внутрисуставного введения) и нейрогенных артропатий, подобных болезни Шарко. Повторные инъекции в сустав могут повышать риск разрушения сустава.

При местном применение в области головы и лица, отмечались единичные случаи серьезных нарушений зрения, включая слепоту, а также гипер- или гипопигментации.

Противопоказания

-повышенная чувствительность к бетаметазону, другим кортикостероидам или любому из вспомогательных веществ

-системные микозы

-местные и общие развивающиеся инфекции, включая вирусные (гепатит, герпес, ветряная оспа, опоясывающий лишай) или подозрение на них

-нарушения свертывания крови, постоянная антикоагулянтная терапия

-препарат не должен вводиться внутримышечно при идиопатической или тромбоцитопенической пурпуре

-недоношенные дети, новорожденные и дети младше 3-х лет

-психотические состояния, не поддающиеся медикаментозному контролю

-вакцинация живыми вакцинами.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуемые к применению комбинации

Препараты, вызывающие желудочковую тахикардию типа «пируэт»: астемизол, бепридил, эритромицин для в/в введения, галофантрин, пентамидин, спарфлоксацин, сультоприд, терфенадин, винкамин. При гипокалиемии следует применять препараты, не вызывающие пароксизмальную тахикардию.

Ингибиторы CYP3A4: ожидается, что одновременное применение с ингибиторами CYP3A (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, ритонавиром), в том числе препаратами, содержащими кобицистат, может привести к увеличению содержания кортикостероидов и следовательно, повысит риск развития системных побочных эффектов. При одновременном применении, необходимо оценить риск развития побочных эффектов кортикостероидов. В случае применения данной комбинации, для раннего выявления возможных системных побочных эффектов кортикостероидов, требуется тщательный контроль пациентов.

Комбинации, требующие соблюдения мер предосторожности при применении

Ацетилсалициловая кислота (АСК), салицилаты: в период лечения кортикостероидами, повышается элиминация салицилатов кортикостероидами и снижается их уровень в крови. После их отмены, возможен риск передозировки салицилатами. В период одновременного применения и после прекращения лечения кортикостероидами, требуется подбор дозы салицилатов. Из-за гипопротромбинемии, комбинация АСК с кортикостероидами должна назначаться с осторожностью.

Противоаритмические средства, вызывающие «torsades de pointes»: амиодарон, бретилиум, дизопирамид, хинидин, соталол. Сопутствующим фактором риска является гипокалиемия, брадикардия и имеющееся удлинение интервала QT. Необходимо предупреждать появление гипокалиемии, при необходимости ее корректировать; контролировать интервал QT. При пароксизмальной тахикардии не следует применять противоаритмические средства (возможно усиление электросистолической активности).

Дигиталис: одновременное применение глюкокортикостероидов и сердечных гликозидов при гипокалиемии повышает риск развития аритмии или интоксикации дигиталисом. Кортикостероиды могут усиливать выведение калия. У всех пациентов, получающих любую из этих лекарственных комбинаций, необходимо тщательно контролировать уровень электролитов в крови, особенно уровень калия, при необходимости делать ЭКГ.

Пероральные антикоагулянты: одновременный прием кортикостероидов и кумариновых антикоагулянтов может усилить или снизить влияние на свертываемость, что может потребовать коррекции дозы.

При высоких дозах или длительном лечении (более 10 дней) для кортикостероидов характерен повышенный геморрагический риск (со стороны слизистых оболочек пищеварительного тракта за счет ломкости сосудов). При оправданности применения данной комбинации, в период проведения кортикостероидной терапии и после ее отмены, необходимо усилить наблюдение за пациентом, проводить контроль на 8-й и в дальнейшем, каждый 15 день.

Парентеральные гепарины: при высоких дозах или длительном лечении (более 10 дней), гепарин может вызывать повышение риска кровотечений, характерного для терапии кортикостероидами (со стороны слизистых оболочек пищеварительного тракта за счет ломкости сосудов).

Назначение данной комбинации должно быть обосновано, также необходимо усилить наблюдение за пациентом.

Риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): при комбинированном применении глюкокортикостероидов с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или алкоголем возможно повышение частоты появления или интенсивности эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

Другие гипокалиемические средства: возможно повышение риска гипокалиемии за счет суммирующего эффекта при их одновременном применении или в комбинации с диуретиками, стимулирующими слабительными, амфотерицином В (для в/в введения). Следует контролировать уровень калия в сыворотке, при необходимости его корректировать, особенно в случае терапии препаратами наперстянки. При пароксизмальной тахикардии не следует вводить антиаритмические средства (возможно усиление электросистолической активности).

Индукторы ферментов CYP3A4: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифабутин, рифампицин, аминоглютетимид и эфедрин могут вызывать усиление печеночного метаболизма и как следствие, снижение уровня кортикостероидов в плазме крови и снижение их эффективности. Последствия особенно важны при болезни Аддисона и после трансплантации органов. В таких случаях необходим клинический и биологический мониторинг, коррекция дозы кортикостероидов в период применения комбинации и после отмены индуктора ферментов.

При одновременном применении глюкокортикостероидов и эстрогенов может потребоваться коррекция дозы препарата (из-за риска передозировки).

Инсулин, метформин, производные сульфонилмочевины: возможно повышение уровня сахара в крови, иногда с кетозом (из-за снижения переносимости углеводов, связанного с кортикостероидами). Следует предупредить пациента о необходимости усиления самоконтроля крови и мочи, особенно в начале лечения. В период лечения кортикостероидами и после его прекращения может потребоваться корректировка дозы противодиабетического средства.

Изониазид (описан для преднизолона): из-за усиления метаболизма изониазида в печени и снижения метаболизма глюкокортикоидов, отмечалось снижение уровня изониазида в плазме крови. Рекомендуется клинико-биологический мониторинг.

Соматотропин: глюкокортикостероиды могут подавлять ответ на соматотропин.

Кветиапин: одновременное применение с кветиапином может привести к усилению метаболизма кветиапина, и в зависимости от клинического ответа, может потребоваться повышение дозы кветиапина.

Третиноин: возможно усиление метаболизма третиноина и снижение его уровня в крови.

Векуроний: кортикостероиды могут противодействовать эффектам нейромышечных блокаторов, таких как векуроний.

Фторхинолоны: одновременное применение кортикостероидов и фторхинолонов может привести к повышенному риску разрыва сухожилий.

Кортикостероиды могут влиять на нитросиний тетразолиевый тест при бактериальной инфекции и вызывать ложноотрицательные результаты.

Комбинации для изучения

Антигипертензивные средства: из-за задержки кортикостероидами воды и натрия отмечалось снижение их антигипертензивного эффекта.

Интерферон альфа: риск угнетения действия интерферона.

Живые аттенуированные вакцины: риск генерализации заболевания, возможно со смертельным исходом. Этот риск повышен у ослабленных основным заболеванием пациентов. При необходимости, рекомендуется использовать инактивированную вакцину, если такая существует.

Оральные контрацептивы: при одновременном лечении с эстрогенами, необходимо наблюдение из-за возможности усиления эффекта кортикостероидов.

Местное применение: при местном введении в обычных условиях применения, риск взаимодействия глюкокортикоидов с другими препаратами не высок, эти риски необходимо учитывать при множественных инъекциях (в несколько мест) или при повторных инъекциях в течение короткого периода времени.

Особые указания

<u>Препарат Кортипан не предназначен для внутривенного или подкожного введения.</u>

При применении препарата обязательно строгое соблюдение правил асептики.

Кортипан содержит два активных вещества - производных бетаметазона, одно из которых - бетаметазона фосфат натрия, быстро проникает в системный кровоток. При назначении препарата Кортипан следует учитывать возможное системное действие быстрорастворимой фракции препарата.

Спортсменам необходимо помнить, что содержащееся в препарате действующее вещество, способно вызывать <u>*положительную реакцию проб при допинг-контроле.*</u>

При ослаблении или обострении патологического процесса, индивидуальной реакции пациента на терапию, воздействии на пациента эмоционального или физического стресса, серьезной инфекции, хирургическом вмешательстве или травме, может потребоваться изменение дозировки препарата. Осложнения глюкокортикостероидной терапии зависят от дозы и длительности терапии, оценка соотношения польза/риск проводится индивидуально для каждого пациента.

Лечение при туберкулезе: при активном туберкулезе назначение препарата возможно лишь в случаях молниеносного или диссеминированного туберкулеза в сочетании с адекватной противотуберкулезной терапией. Для пациентов с латентным туберкулезом или с положительной реакцией на туберкулин, прежде чем начать лечение препаратом Кортипан, необходимо решить вопрос проведения профилактической противотуберкулезной терапии. Следует учитывать, что рифампицин усиливает метаболизм кортикостероидов и может потребоваться коррекция дозировки кортикостероидов.

При применении препарата необходимо учитывать, что кортикостероиды могут маскировать признаки инфекционного заболевания, а также снижать сопротивляемость организма, поэтому пациентам (особенно детям), следует избегать контактов с больными ветряной оспой или корью.

Кортикостероидная терапия может способствовать развитию различных инфекционных осложнений, вызванных, в частности, бактериями, грибковой инфекцией и паразитами. Значительно повышается риск злокачественного течения гельминтоза. Перед назначением гормональной терапии, все лица, посетившие эндемичные зоны (тропики, субтропики, юг Европы), должны пройти обследование на паразитарные инвазии и регулярно получать противогельминтное лечение.

Пациентам с высоким риском инфицирования (например, получающим гемодиализ) или тем, кто носит зубные протезы, необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата.

При язве желудочно-кишечного тракта, терапия кортикостероидами не противопоказана, если она является частью схемы лечения. При наличии язвы в анамнезе, кортикостероидная терапия может быть назначена под клиническим контролем и если требуется, после фиброскопии.

Применение кортикостероидов требует особого внимания у пожилых людей и в случае язвенного колита (риск перфорации), дивертикулита, активной или латентной язвенной болезни желудка и/или кишечника или недавно созданных кишечных анастомозов, при почечной недостаточности, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, склонности к тромбоэмболии или тромбофлебитам, трудноизлечимой эпилепсии, отставании в росте, синдроме Иценко-Кушинга.

Не следует назначать кортикостероиды при инфицировании некоторыми вирусами (гепатит, герпес, ветряная оспа, опоясывающий лишай).

Пациентам, получающим иммуносупрессивные дозы кортикостероидов, рекомендуется избегать заражения ветряной оспой или корью и, в случае заражения, обращаться к врачу. Это особенно важно, когда лечение получают дети. Не вакцинированные пациенты, получающие системные кортикостероиды или принимавшие их в течение предшествующих 3 месяцев, должны получать пассивную иммунизацию иммуноглобулином против ветряной оспы в течение 10 дней после заражения. Если диагноз ветряной оспы подтвержден, требуется оказание срочной специализированной помощи. В этих случаях введение кортикостероидов прекращать не следует, может даже потребоваться увеличение дозы.

В случае заражении корью, может потребоваться профилактика внутримышечным введением нормального иммуноглобулина.

Психические расстройства: на фоне применения кортикостероидных препаратов возможны нарушения психики (особенно у пациентов с эмоциональной нестабильностью или склонностью к психотическим реакциям). Пациенты и/или лица, осуществляющие уход, должны быть предупреждены о том, что при применении системных стероидов могут возникать потенциально тяжелые психические побочные реакции. Симптомы обычно появляются в течение нескольких дней или недель после начала лечения. Риски могут быть выше при высоких дозах/системном воздействии, хотя уровни доз не позволяют предсказать начало, тип, тяжесть или продолжительность реакций. Большинство реакций восстанавливаются после снижения дозы или отмены препарата, хотя может потребоваться специфическое лечение. При появлении тревожных психических симптомов, особенно при подозрении на депрессивное настроение или суицидальные мысли, пациентам/опекунам следует рекомендовать обращаться за медицинской помощью. Особая осторожность требуется при применении системных кортикостероидов у пациентов с имеющимися или предшествующими тяжелыми аффективными расстройствами у них самих или у родственников первой степени родства. К ним относятся депрессивное или маниакально-депрессивное заболевание и предшествующий стероидный психоз.

Неврологические реакции: при эпидуральном инъекционном введении кортикостероидов сообщалось о развитии серьезных неврологических реакций (иногда со смертельным исходом). Также сообщалось о специфических реакциях, которые включали (но не ограничены перечисленным): инфаркт спинного мозга, параплегия, тетраплегия, корковая слепота и инсульт. Об этих серьезных неврологических реакциях сообщалось, хотя и не все они были подтверждены рентгенологически. Так как безопасность и эффективность эпидурального введения кортикостероидов не установлена, такой путь введения кортикостероидов не рекомендуется. Из-за отсутствия данных по риску кальцификации, следует также избегать внутридискового введения кортикостероидов.

Синдром отмены: слишком быстрая отмена кортикостероидов может привести к вторичной лекарственной адренокортикальной недостаточности, которую можно свести к минимуму постепенным снижением дозы. Необходимо помнить также о возможности развития вторичной недостаточности коры надпочечников в течение нескольких месяцев после окончания терапии. При возникновении или угрозе развития стрессовой ситуации в период лечение препаратом Кортипан, лечение следует возобновить. Если пациенту уже назначена терапия, то дозу препарата можно временно увеличить. Может потребоваться наблюдение врача в течение 1 года после завершения длительной терапии кортикостероидами или применения его в больших дозах.

Гиперкортицизм: многократные (несколько мест введения) или повторные инъекции кортикостероидов могут в короткие сроки привести к клиническим и биологическим симптомам гиперкортицизма.

Недостаточность коры надпочечников: к симптомам недостаточности коры надпочечников относится дискомфорт, мышечная слабость, психические нарушения, летаргия, боль в мышцах и костях, шелушение кожи, одышка, тошнота, рвота, жар, гипогликемия, гипотензия, обезвоживание и даже летальный исход после резкого прекращения лечения. Лечение недостаточности коры надпочечников заключается в введении гормонов коры надпочечников, кортикостероидов, минералокортикоидов, воды, хлорида натрия и глюкозы.

Быстрое внутривенное введение высоких доз кортикостероидов может привести к сердечно сосудистой недостаточности, поэтому продолжительность инъекции должна составлять не менее 10 минут.

Анафилактические реакции: у пациентов, получавших парентеральную терапию кортикостероидами, наблюдались редкие случаи анафилактоидных/анафилактических реакций с возможным развитием шока. У пациентов, ранее перенесших аллергические реакции на кортикостероиды необходимо принимать соответствующие меры предосторожности. При назначении длительного курса кортикостероидной терапии, следует взвесить соотношение потенциальной пользы и риска от введения лекарственных препаратов и рассмотреть возможность перехода с парентерального на пероральный прием.

Внутрисуставные инъекции: должны проводиться только врачом. Для исключения септического процесса, необходимо проводить анализ внутрисуставной жидкости. Не следует вводить препарат при наличии внутрисуставной инфекции. Заметное усиление болезненности, отечности сустава, повышения температуры окружающих тканей и дальнейшее ограничение подвижности сустава свидетельствуют о септическом артрите. При подтверждении диагноза, необходимо назначить антибактериальную терапию. Не следует вводить кортикостероиды в нестабильный сустав, инфицированные области и межпозвонковые промежутки. При остеоартрите, повторные инъекции в сустав могут повысить риск разрушения сустава. После успешной внутрисуставной терапии пациенту следует избегать перегрузок сустава.

Следует избегать инъекций кортикостероидов непосредственно в сухожилие, так как в последующем это сухожилие может разорваться.

Внутримышечные инъекции: для предотвращения локальной атрофии мягких тканей, кортикостероиды необходимо вводить глубоко в мышцу. Любое введение препарата (в мягкие ткани, очаг поражения, полость сустава и т.п.) может привести к системному действию, при одновременном выраженном местном действии.

Больные диабетом: при лечении препаратом, больные сахарным диабетом могут нуждаться в коррекции терапии, снижающей сахар.

С осторожностью необходимо применять препарат у пациентов с гипотиреозом, печеночной недостаточностью, циррозом печени, герпетическим поражением глаз (риск перфорации роговицы).

Заболевания глаз: длительное применение кортикостероидов может привести к развитию катаракты (особенно у детей), глаукомы с возможным поражением зрительного нерва, центральной серозной хориоретинопатии и способствовать развитию вторичной инфекции глаз (грибковой или вирусной). Пациентам, получающим Кортипан, особенно более 6 недель, необходимо периодически проходить офтальмологическое обследование.

Средние и высокие дозы кортикостероидов могут повышать артериальное давление, способствовать задержке жидкости и натрия хлорида в тканях и повышенному выведению калия из организма (что может проявляться отеками, нарушениями работы сердца), поэтому рекомендуется диета с ограничением пищевой соли. Дополнительный прием калия показан только при длительном лечении высокими дозами, при риске развития аритмий или сочетанном лечении гипокалиемии. Появление таких проявлений маловероятно/менее вероятно при применении синтетических производных, если только они не используются в высоких дозах. Все кортикостероиды усиливают выведение кальция.

<u>Вакцинация</u>: <u>учитывая риск развития неврологических осложнений и низкий иммунный ответ (не происходит образование антител), пациентам, получающим кортикостероиды, не следует делать прививку против оспы. При лечении кортикостероидами (особенно в высоких дозах не следует проводить и другие виды вакцинации).</u> При проведении заместительной терапии (например, при первичной недостаточности коры надпочечников) проведение иммунизации возможно.

Нарушения зрения: при применении кортикостероидов системного и местного действия (включая интраназальное, ингаляционное и внутриглазное введение) могут появиться нарушения зрения. Если возникает нечеткость зрения или другие его нарушения, пациенту необходимо пройти обследование у офтальмолога. К возможным нарушениям зрения можно отнести катаракту, глаукому или такие редкие заболевания, как центральная серозная хориоретинопатия, о чем сообщалось после применения кортикостероидов системного и местного действия.

На фоне применения глюкокортикостероидов возможно изменение подвижности и количества сперматозоидов.

Препарат Кортипан содержит бензиловый спирт, который у детей младше 3 лет может вызывать токсические и анафилактические реакции (включая проблемы с дыханием в виде «синдрома удушья»), поэтому препарат противопоказан недоношенным, новорожденным детям и детям младше 3-х лет.

Кортипан содержит метилпарагидроксибензоат (Е218) и пропилпарагидроксибензоат (Е216), которые могут вызывать аллергические реакции (возможно замедленного типа) и в исключительно редких случаях реакции немедленного типа с крапивницей и бронхоспазмом.

В зависимости от длительности лечения и применяемой дозы, можно ожидать отрицательного влияния на метаболизм кальция, поэтому рекомендуется профилактика остеопороза, которая особенно важна при наличии других факторов риска, включая семейную предрасположенность, пожилой возраст, постменопаузу, недостаточное потребление белка и кальция, чрезмерное курение, злоупотребление алкоголем и снижение физической активности. Профилактика основана на адекватном потреблении кальция и витамина D, а также на физической активности. При имеющемся остеопорозе следует рассмотреть возможность дополнительного лечения.

При применении высоких доз кортикостероидов, наблюдалась острая миопатия, чаще у пациентов с нарушениями нервно-мышечной передачи (например, при миастении) или у пациентов, получающих сопутствующее лечение нервно-мышечными блокаторами (например, панкуроний). Острая миопатия может поражать глазные и дыхательные мышцы и даже привести к квадрипарезу. В этих случаях может отмечаться повышенный уровень креатинкиназы. После прекращения приема кортикостероидов, клиническое улучшение или излечение может занять от нескольких недель до нескольких лет.

У пациентов, получающих лечение кортикостероидами, может развиться саркома Капоши, отмена кортикостероидов может привести к клиническому улучшению.

Кортикостероиды не следует назначать для профилактического лечения болезни гиалиновых мембран у недоношенных детей или назначать беременным женщинам с преэклампсией, эклампсией или признаками повреждения плаценты.

Применение у детей: так как кортикостероиды могут замедлять рост новорожденных и детей и подавляют выработку эндогенных кортикостероидов, то в случае, когда лечение затягивается, необходимо обеспечить тщательный контроль темпов роста и развития.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

В связи с отсутствием информации по безопасности применения препарата у