

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HİDROZON 100 mg İ.M./İ.V enjeksiyon/İ.V. infüzyon için liyofilize toz içeren flakon +
çözücü ampul

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon, 100 mg hidrokortizona eşdeğer 141 mg tamponlanmış hidrokortizon sodyum süksinat içerir.

Çözücü ampul; 2 ml enjeksiyonluk su içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı madde bulunmamaktadır.

3. FARMASÖTİK FORM

İ.M./İ.V enjeksiyon/İ.V. infüzyon için liyofilize toz içeren flakon + çözücü ampul

Beyaz, hemen hemen beyaz liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

HİDROZON hızlı ve yoğun kortikosteroid etkisinin gerekli olduğu aşağıdaki durumlarda kullanılır:

Endokrin hastalıkları: Primer veya sekonder adrenokortikal yetmezlik,

Kollajen doku hastalıkları: Sistemik lupus eritematozus,

Deri hastalıkları: Şiddetli eritema multiforme (Stevens-Johnson sendromu),

Alerjik reaksiyonlar: Bronşiyal astım, anaflaktik reaksiyonlar,

Sindirim sistemi hastalıkları: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı,

Solunum Sistemi Hastalıkları: Mide içeriğinin aspirasyonu,

Tıbbi acil durumlar: Adrenokortikal yetmezliğe sekonder şok tedavisinde veya adrenokortikal yetmezlik mevcut olduğunda konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen şok tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

İntravenöz enjeksiyon acil durumlarda ilk tercih edilen yoldur. İlk acil periyodu takiben, uzun etkili enjeksiyonluk ilaç veya oral preparat verilmesine dikkat edilmelidir.

Genellikle durumun şiddetine bağlı olarak 1-10 dakikalık bir süre içinde intravenöz enjeksiyonla uygulanan doz, 100 mg - 500 mg arasında değişmektedir. Bu doz hastanın yanıtı ve klinik durumuna göre 2, 4 veya 6 saat aralıklarla tekrar edilebilir.

Genel olarak yüksek dozlu kortikosteroid tedavisine sadece hastanın durumu stabilize oluncaya kadar devam edilmelidir ve bu süre genellikle 48-72 saati geçmemelidir.

HİDROZON ile 48-72 saatten fazla tedaviye devam edilirse hipernatremi oluşabilir, bu nedenle HİDROZON yerine çok az veya hiç sodyum retansiyonu oluşturmayan metil prednizolon sodyum süksinat gibi bir kortikosteroid tercih edilmelidir.

HİDROZON'un yüksek dozuyla ilişkili yan etkiler bulunmasına rağmen, kısa süreli kortikosteroid tedavisinde de nadiren peptik ülser oluşabilir. Profilaktik antiasit tedavisi etkili olabilir.

Kortikosteroid tedavisinden sonra aşırı strese maruz kalan hastalar adrenokortikal yetmezlik semptomları ve belirtileri için yakından takip edilmelidir.

Uygulama şekli:

HİDROZON, intravenöz enjeksiyon, intravenöz infüzyon veya intramüsküler enjeksiyonla uygulanabilir.

Ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar:

- İntravenöz veya intramüsküler enjeksiyonluk çözeltiyi aseptik olarak hazırlamak için bir flakon içeriğine en fazla 2 ml steril enjeksiyonluk su (çözücü ampul içeriği) ilave edilir, çalkalanır ve kullanmak için şırıngaya çekilir.
- İntravenöz infüzyon için; önce flakona en fazla 2 ml steril enjeksiyonluk su ilave edilir, çalkalanarak liyofilize toz çözülür. Bu çözelti, 100-1000 ml (en az 100 ml), su içinde %5 dekstroz (Eğer hastada sodyum kısıtlaması yoksa izotonik sodyum klorür solüsyonu veya izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde %5 dekstroz) içine ilave edilir.

Belirtilen şekilde sulandırıldığında çözeltinin pH'sı 7 – 8'dir.

Bu ilaç intratekal veya epidural kullanım için önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalığı olan hastalarda, etki artabilir (Bkz. Bölüm 4.4) ve dozun azaltılarak uygulanması düşünülebilir.

Böbrek yetmezliği:

HİDROZON böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

HİDROZON öncelikle akut olarak, küçük dozlarda ve mümkün olan en kısa süre ile kullanılmalıdır.

Yaşlılarda dozda bir değişiklik yapılmasını gerektirecek bir bilgi yoktur. Ancak, yaşlılarda kortikosteroidlerin yaygın yan etkilerinin daha ciddi sonuçlar doğurabileceği göz önünde bulundurularak yaşlı hastaların tedavisi planlanmalı ve yakın klinik gözetim yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Bebekler ve çocuklar için doz azaltılabilir, doz daha çok durumun ciddiyetine, hastanın verdiği cevaba, yaşına veya vücut ağırlığına bağlıdır, ancak günlük doz 25 mg'dan az olmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

HİDROZON aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Hidrokortizona veya formülasyonunda bulunan herhangi bir bileşene (Bkz. Bölüm 6.1) karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Spesifik anti-infektif tedavisi olmayan sistemik mantar enfeksiyonlarında,
- İmmunosupresif dozda kortikosteroid alan hastalarda canlı veya zayıflatılmış canlı aşılardan uygulanması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar ve önlemler:

Kullanma talimatını hastanın okuması sağlanmalıdır.

En kısa sürede en düşük etkili doz kullanımı ile istenmeyen etkiler minimuma indirilebilir. Hastalığın aktivitesine karşı uygun dozu titre etmek için hastanın sık sık incelenmesi gereklidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Uzun süreli tedavi sırasında adrenal kortikal atrofi gelişir ve tedavi kesildikten sonra aylarca sürebilir. 3 haftadan daha fazla sürede sistemik kortikosteroidin fizyolojik dozundan (yaklaşık 30 mg hidrokortizon) daha fazlasını almış hastalarda ilacın geri çekilmesi ani olmamalıdır. Doz azaltılmasının nasıl uygulanacağı, büyük ölçüde sistemik kortikosteroid dozunun düşürülmesi sonucunda hastalığın tekrar nüksedip nüksetmemesine dayanır.

Hastalık aktivitesinin klinik değerlendirmesi, ilacın geri çekilmesi esnasında gerekli olabilir. Eğer kortikosteroidin geri çekilmesinde hastalığın nüksetme ihtimali yoksa fakat HPA baskılanması hakkında belirsizlik varsa, sistemik kortikosteroidin dozu hızla fizyolojik doza azaltılabilir. Hidrokortizonun 30 mg olan bir günlük dozuna ulaşıldığında, doz azalımı HPA-ekseninin iyileştirilmesine izin vermek için yavaş olmalıdır.

3 haftaya kadar devam eden sistemik kortikosteroid tedavisinin birdenbire kesilmesi, eğer hastalığın nüks etme ihtimali mümkün görünmüyorsa uygundur. 3 hafta süreyle 160 mg'a kadar hidrokortizon dozlarının birdenbire kesilmesinin, hastaların büyük çoğunluğunda klinik olarak anlamlı HPA-ekseni supresyonuna yol açması olası değildir.

Aşağıdaki hasta gruplarında, 3 hafta veya daha az süreli kürlerden sonra dahi sistemik kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak geri çekilmesi gerektiği dikkate alınmalıdır:

- Sistemik kortikosteroidlerin tekrarlanan kürlerini özellikle 3 haftadan fazla almış hastalar,
- Uzun süreli tedavinin (aylar veya yıllarca) kesilmesinden sonra bir yıl içinde kısa bir kür reçete edildiğinde,
- Eksojen kortikosteroid tedavisinden başka, adrenokortikal yetmezliği olabilen hastalar,
- 160 mg hidrokortizondan daha fazla sistemik kortikosteroid dozunun alan hastalar,
- Akşamları tekrarlayan dozları alan hastalar.

Hastalar, riski en aza indirmek için gereken önlemlerin alınması konusunda, hekim, ilaç, doz ve tedavi süresi ile ilgili detaylı bilgi içeren "Steroid Tedavisi" kartını taşımalıdır.

İmmünosupresan etkiler/Enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık:

Kortikosteroidler enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir ve bunların kullanımı sırasında yeni enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Enflamatuvar yanıtın ve bağışıklık fonksiyonunun baskılanması, mantar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı ve onların şiddetini artırır. Klinik görünüm genellikle atipik olabilir ve tanımlanmasından önce ileri bir safhaya ulaşmış olabilir.

Canlı veya canlı, zayıflatılmış aşuların uygulanması, immünosüpresif dozda kortikosteroid alan hastalarda kontrendikedir. Öldürülmüş veya inaktive edilmiş aşular, immünosüpresif dozda kortikosteroid alan hastalara uygulanabilir; ancak, bu aşulara verilen cevabı azaltabilir. İmmün baskılayıcı olmayan kortikosteroid dozu alan hastalarda belirtilen immünizasyon prosedürleri denenebilir.

İmmün sistemini baskılayan ilaçlar kullanan kişiler, enfeksiyonlara karşı sağlıklı bireylere göre daha yatkındır. Örneğin suçiçeği ve kızamık, bağışıklığı olmayan çocuklarda veya kortikosteroid kullanan yetişkinlerde daha ciddi hatta ölümcül seyredebilir. Normalde hafif bir hastalık olmasına karşın, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ölümcül olabileceğinden suçiçeği ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Suçiçeği ile ilgili kesin bir öyküsü olmayan hastalara (ya da çocukların ebeveynlerine), suçiçeği veya zona geçirenlerle yakın kişisel teması önlemek ve maruz kalma halinde ise acil tıbbi müdahale için başvuruda bulunmalarının gerektiği konusunda uyarıda bulunulmalıdır. Varicella/zoster immunoglobulin (VZIG) ile pasif bağışıklık, sistemik kortikosteroid alan veya önceki 3 ay içinde kullanmış olan bağışıklığı olmayan hastalarda gereklidir; suçiçeğine maruz kaldıktan sonra 10 gün içerisinde uygulanmalıdır. Eğer suçiçeği tanısı doğrulanırsa, hastalığın özel bakımı ve acil tedavisi garanti edilmelidir. Kortikosteroidler kesilmemelidir ve doz artırılması gerekebilir.

Kızamığa maruz kalmadan kaçınılmalıdır. Maruziyet oluşması durumunda, derhal tıbbi yardım alınmalıdır. Normal intramüsküler immünooglobulin ile profilaksi (önlem) gerekli olabilir.

HİDROZON'un aktif tüberkülozda kullanımı sınırlı olmalıdır. Kortikosteroid, fulminan veya dissemine tüberküloz gibi durumlarda hastalığın yönetimi için uygun anti tüberküloz tedavisi ile birlikte kullanılmıştır. Eğer kortikosteroidler latent tüberkülozlu veya tüberkülin reaktivitesi olan hastalarda endike ise hastalığın reaktivasyonu olabileceğinden yakın gözlem

gereklidir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi esnasında, bu hastalara kemoprofilaksi yapılmalıdır.

Alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Parenteral hidrokortizon tedavisi sonrası nadiren cilt reaksiyonları ve anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. İlaç kullanan doktorlar böyle bir olasılık için hazırlıklı olmalıdırlar. Özellikle hastanın ilaç alerjisi varsa, uygulamadan önce uygun önleyici tedbirler alınmalıdır.

Digoksin gibi kardiyookaktif ilaçlar alan hastalarda steroidin indüklediği elektrolit bozuklukları/potasyum kaybı olabileceğinden dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Tedavi takibinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlü olabilecek hepatobiliyer bozukluklar bildirilmiştir. Karaciğer hastalarında hidrokortizonun metabolizması ve eliminasyonu önemli ölçüde azaldığından, hidrokortizonun etkisi bu hastalarda artabilir.

Oküler etkiler:

Kortikosteroidler, oküler herpes simpleks'i olan hastalarda korneal perforasyon korkusu nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

Uzun süre kortikosteroid kullanımı posterior subkapsüler kataraktlar ve nükleer kataraktlar (özellikle çocuklarda), egzoftalmi veya artmış göz içi basıncına neden olabilir, bu da optik sinirlerde olası hasara yol açabilecek glokom ile sonuçlanabilir. Gözde sekonder mantar ve viral enfeksiyonlarının oluşumu, glukokortikoid alan hastalarda ayrıca artabilir.

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu rapor edilebilir. Eğer bir hasta bulanık görme veya başka görme bozuklukları gibi semptomlar gösterirse, hasta katarakt, glokom veya kullanımdan sonra bildirilen santral seröz korioretinopati gibi nadir görülen hastalıkları içerebilecek olası nedenlerin değerlendirilmesi için bir göz doktoruna başvurmalıdır. Santral seröz korioretinopati, retina yırtılmasına yol açabilir.

İntratekal/epidural uygulama yollarıyla ilişkili olarak ciddi tıbbi olaylar bildirilmiştir. Kortikosteroid kullanan hastalarda, tipik olarak yüksek dozlarda uzun süreli kullanımda epidural lipomatoz rapor edilmiştir.

Venöz tromboemboliyi içeren trombozun kortikosteroidlerle oluştuğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, kortikosteroidler, tromboembolik bozukluklara yatkın veya ön planda olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Septik şokta kortikosteroidlerin rolü hem yararlı hem de zararlı etkileri bildiren erken çalışmalarla belirlenmelidir. Daha yakın zamanlarda, tamamlayıcı kortikosteroidlerin, adrenal yetmezlik gösteren septik şoklu hastalarda yararlı olduğu öne sürülmüştür. Ancak septik şokta rutin kullanımları önerilmez. Kısa süreli, yüksek doz kortikosteroidlerin sistematik bir incelemesi, kullanımını desteklememiştir. Bununla birlikte, meta-analizler ve bir inceleme, daha uzun süreli (5-11 gün) düşük doz kortikosteroidlerin, özellikle vazopressör bağımlı septik şoklu hastalarda ölüm oranını azaltabileceğini göstermektedir.

Endokrin etkileri:

Olağandışı strese maruz kalan kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, stresli durumdan önce, stresli durum sırasında ve sonrasında hızlı etkili kortikosteroid dozunun arttığı belirtilmektedir. Uzun süreler boyunca uygulanan farmakolojik kortikosteroid dozu, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) supresyona (sekonder adrenokortikal yetmezlik) neden olabilir. Oluşan adrenokortikal yetmezliğin derecesi ve süresi hastalar arasında değişkendir ve doz, sıklık, uygulama süresi ve glukokortikoid tedavisinin süresine bağlıdır. Ek olarak, glukokortikoidler aniden çekildiğinde ölümcül sonuçlara yol açan akut adrenal yetmezlik oluşabilir. Bu nedenle ilaca bağlı ikincil adrenokortikal yetmezlik, dozajın kademeli olarak azaltılmasıyla en aza indirilebilir. Bu tür göreceli yetersizlik, tedavinin kesilmesinden sonra aylarca sürebilir; bu nedenle, bu dönemde meydana gelen herhangi bir stres durumunda, hormon tedavisi yeniden başlatılmalıdır. Adrenokortikal yetmezlikle ilişkili olmayan bir steroid “yoksunluk sendromu” da glukokortikoidlerin aniden kesilmesinin ardından ortaya çıkabilir. Bu sendrom, anoreksi, bulantı, kusma, uyuşukluk, baş ağrısı, ateş, eklem ağrısı, deskuamasyon, miyalji, kilo kaybı ve/veya hipotansiyon gibi semptomları içerir. Bu etkilerin düşük kortikosteroid seviyelerinden ziyade glukokortikoid konsantrasyonundaki ani değişimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Glukokortikoidler, Cushing sendromunu oluşturabileceğinden veya şiddetlendirebileceğinden, Cushing hastalığı olan hastalarda glukokortikoidlerden kaçınılmalıdır. Hipotiroidizm hastalarında kortikosteroidlerin etkisi artmıştır.

Kardiyak etkileri:

Glukokortikoidlerin dislipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler sistem üzerindeki advers etkileri, yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımlarda, mevcut kardiyovasküler risk faktörleri olan tedavi edilmiş hastalarda ek kardiyovasküler etkilere neden olabilir. Buna göre, bu hastalarda kortikosteroidler titizlikle kullanılmalı ve gerektiğinde risk modifikasyonuna ve

ek kardiyak izlemeye dikkat edilmelidir. Düşük dozda tedavi, kortikosteroid tedavisinde komplikasyon insidansını azaltabilir. Sistemik kortikosteroidler konjestif kalp yetmezliği durumlarında dikkatli kullanılmalı ve sadece kesinlikle gerekliyse kullanılmalıdır.

Özel önlemler:

Sistemik kortikosteroid kullanımı göz önünde bulundurulduğunda aşağıdaki koşullardaki hastalarda özellikle dikkat etmek gerekir ve hasta sıklıkla izlenmelidir:

1. Osteoporoz genellikle uzun süreli kullanım ve yüksek doz glukokortikoidler ile ilişkilidir. Osteoporoz hastalarında kortikosteroidler dikkatli kullanılmalıdır (postmenopozal kadınlar özellikle risk altındadır).
2. Hipertansiyon
3. Şu an veya geçmişte mevcut olan ciddi affektif bozukluk öyküsü (özellikle önceki steroid psikozu)
4. Hidrokortizon dahil kortikosteroidler kan glukozunu artırabilir, önceden var olan diyabetleri kötüleştirebilir ve uzun süreli kortikosteroid tedavisindekileri (veya ailede diyabet öyküsü) diabetes mellitus hastalığına yatkınlaştırabilir.
5. Tüberküloz geçmişi
6. Glokom (veya ailede glokom öyküsü)
7. Kortikosteroid kaynaklı miyopati geçmişi
8. Karaciğer yetmezliği veya siroz
9. Kortikosteroidler böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
10. Epilepsi
11. Peptik ülserasyon
12. Yeni intestinal anastomozlar
13. Tromboflebite yatkınlık
14. Abse veya diğer piyojenik enfeksiyonlar
15. Ülseratif kolit
16. Divertikül
17. Myastenia gravis
18. Yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü (miyokard rüptürü bildirilmiştir)
19. Kaposi sarkomu, kortikosteroid tedavisi alan hastalarda meydana geldiği bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin kesilmesi klinik remisyona neden olabilir.

20. Sistemik kortikosteroidlerin uygulanmasından sonra ölümcül olabilen feokromositoma krizi bildirilmiştir. Kortikosteroidler, yalnızca uygun bir risk/fayda değerlendirmesinden sonra feokromositoma şüphesi olan veya teşhis konan hastalara uygulanmalıdır.

21. Araştırmalar

Hidrokortizon kan basıncının yükselmesine, tuz ve su tutulmasına ve potasyum atılımının artmasına neden olabilir. Tuz diyeti ve potasyum takviyesi gerekli olabilir. Bütün kortikosteroidler kalsiyum atılımını artırır.

22. Psikiyatrik etkiler

Hastalar ve/veya bakıcıları, sistemik steroidler ile potansiyel olarak ciddi psikiyatrik advers reaksiyonların olabileceği konusunda uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8). Belirtiler genellikle tedaviye başladıktan sonra birkaç gün veya hafta içinde ortaya çıkar. Riskler, yüksek dozlarda/sistemik maruziyet ile daha yüksek olabilir ki bu durum yan etki riskini arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Buna rağmen uygulanan doz seviyeleri; yan etkilerin türü, ciddiyeti ve süresinin öngörülebilmesine izin vermez.

Yan etkiler için spesifik tedavi gerekli olabilir, ancak çoğu reaksiyon, dozun azaltılması ya da geri çekilmesi ile ortadan kalkar. Kaygı verici psikolojik belirtiler ortaya çıkarsa, özellikle de depresif ruh hali ya da intihar düşüncesinden şüphelenilirse hastaların/hasta bakıcılarının doktora başvurmaları gerektiği konusunda uyarılmaları gereklidir. Bu tür reaksiyonlar nadiren bildirilmiş olmasına rağmen, sistemik steroidlerin azaltılarak ve/veya geri çekilmesi esnasında veya hemen sonra olası psikiyatrik rahatsızlıklar için hastalar ve/veya bakıcıları dikkatli olmalıdır. Kendilerinde veya birinci derece akrabalarında halen mevcut olan veya daha önceden ciddi duygusal bozukluk geçmişi olan hastalarda sistemik kortikosteroidlerin kullanımına özellikle dikkat etmek gereklidir. Bu durum, ciddi duygusal bozukluk, depresif veya manik-depresif hastalık ve bir önceki steroid psikozu içerebilir.

23. Gastrointestinal etki

Yüksek doz kortikosteroidler akut pankreatite neden olabilir. Tedavi sırasında karşılaşılan peptik ülserlerden kortikosteroidlerin kendi başlarına sorumlu olup olmadıkları konusunda uluslararası net bir karar yoktur; bununla birlikte, glukokortikoid tedavisi, peptik ülser semptomlarını maskeleyebilir, böylece delinme veya kanama önemli bir ağrı olmadan gerçekleşebilir. Glukokortikoid tedavisi peritoniti veya perforasyon, tıkanma veya pankreatit gibi gastrointestinal bozukluklarla ilişkili diğer belirti veya semptomları maskeleyebilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ile birlikte, gastrointestinal ülser gelişme riski artar.

24. Diğer

Glukokortikoidlerle tedavinin komplikasyonları dozun büyüklüğüne ve tedavi süresine bağlı olduğundan, her bir durumda günlük veya aralıklı tedavinin kullanılıp kullanılmayacağına ile ilgili olarak tedavinin dozu ve süresine ilişkin bir risk/fayda kararı verilmelidir.

En düşük muhtemel kortikosteroid dozu, tedavi altındaki durumu kontrol etmek için kullanılmalı ve dozajda azalma mümkün olduğunda, azaltma kademeli yapılmalıdır.

Kobikistat içeren ürünler de dahil olmak üzere CYP3A inhibitörleri ile birlikte eş zamanlı tedavinin sistemik yan etki riskini arttırması beklenir. Yararı, sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden ağır basmadıkça kombinasyondan kaçınılmalıdır, bu durumda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Aspirin ve nonsteroidal anti-enflamatuar ajanlar, kortikosteroidlerle birlikte dikkatlice kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Kortikosteroidler, nöbet bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Çocuklarda kullanımı:

Kortikosteroidler, bebekler, çocukluk ve ergenlik döneminde geriye dönüşü olmayan büyüme geriliğine neden olabilir. Tedavi mümkün olan en kısa sürede minimum doz ile sınırlı olmalıdır. Steroid kullanımı çok ciddi endikasyonlar için sınırlı tutulmalıdır. Uzun süreli kortikosteroid tedavisinde bebeklerin ve çocukların büyüme ve gelişmeleri dikkatlice gözlenmelidir. Uzun süreli, günlük bölünmüş doz glukokortikoid tedavisi alan çocuklarda büyüme baskılanabilir. Böyle bir rejimin kullanımı en ciddi endikasyonlarla sınırlandırılmalıdır. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan bebekler ve çocuklar, kafa içi basıncının artması nedeniyle özel risk altındadır. Çocuklarda yüksek doz kortikosteroidler pankreatite neden olabilir.

Prematüre doğan bebeklerde hidrokortizon uygulamasından sonra hipertrofik kardiyomiyopati bildirilmiştir, bu nedenle uygun tanısal değerlendirme ile kardiyak yapı ve fonksiyon takibi yapılmalıdır.

Yaşlılarda kullanımı:

Sistemik kortikosteroidlerin sık görülen yan etkileri olan osteoporoz, hipertansiyon, hipokalemi, diyabet, enfeksiyona yatkınlık ve cildin incilmesi, yaşlılarda daha ciddi biçimde sonuçlanabilir. Yaşamı tehdit eden reaksiyonları önlemek için yakın klinik gözetim gereklidir.

Kortikosteroidler kafa travması veya inme tedavisi için kullanılmamalıdır, çünkü yararının olmamasının yanı sıra zararları da olabilir. Travmatik beyin hasarı için çok merkezli bir çalışmada, plaseboya kıyasla metilprednizolon sodyum süksinat verilen hastalarda yaralanmadan 2 hafta ve 6 ay sonra artan bir mortalite ortaya çıkmıştır. Metilprednizolon sodyum süksinat tedavisi ile bir ilişki kurulmamıştır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

1. Hidrokortizon 11 β -hidroksiteroid dehidrojenaz tip 2 (11 β -HSD2) ve sitokrom P450(CYP)3A4 enzimi ile metabolize olur. CYP3A4 enzimi steroidlerin 6 β -hidroksilasyonunu, hem endojen hem de sentetik steroidlerin Faz I metabolik basamağını katalizler. İndüksiyonla (upregulasyon) veya CYP3A4 enzimi inhibisyonuyla glukokortikoid metabolizmasını değiştiren birçok diğer bileşik de CYP3A4'ün ayrıca substratlarıdır.
2. CYP3A4 inhibitörleri: Hepatik klirensi düşürebilir ve plazma hidrokortizon konsantrasyonlarını artırabilir. Bir CYP3A4 inhibitörü (ör. ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin ve greyfurt suyu) varlığında, steroid toksisitesinden kaçınılması için hidrokortizon dozu azaltılabilir.
3. CYP3A4 indükleyicileri: Hepatik klirensi artırabilir ve plazma hidrokortizon konsantrasyonlarını düşürebilir. Bir CYP3A4 indükleyicisi (ör. rifampin, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin) varlığında, hidrokortizon dozu beklenen cevaba ulaşması için artırılabilir.
4. CYP3A4 substratları: Başka bir CYP3A4 substratı varlığında, hidrokortizonun hepatic klirensi etkilenebilir, uygun doz ayarlamaları gerekebilir. İlacın tek başına kullanımına bağlı advers olayların oluşması eş zamanlı kullanımına bağlı oluşmasından daha olası olabilir.
5. CYP3A4 kaynaklı olmayan etkiler: Hidrokortizon ile oluşan diğer etkileşimler ve etkiler aşağıdaki Tablo 1'de tanımlanmıştır.

Tablo 1 en sık görülen ve/veya klinik açıdan anlamlı hidrokortizon ilaç etkileşimlerinin veya etkilerinin tanımlarını sağlar.

Tablo 1. Hidrokortizon ile önemli ilaç veya etkin madde etkileşimleri/etkileri

İlaç sınıfı veya türü - İLAÇ veya ETKİN MADDE	Etkileşim/Etki
Antibakteriyel	CYP3A4 inhibitörü

- İZONİYAZİD	
Antibiyotik, Antitüberküloz - RİFAMPİN	CYP3A4 indükleyicisi
Antikoagülanlar (oral)	Kortikosteroidlerin oral antikoagülanlar üzerindeki etkileri değişkendir. Antikoagülanların azalmış etkileri yanında kortikosteroidlerle birlikte verildiğinde artmış etki bildirimleri de bulunmaktadır. Bu sebeple, istenen antikoagülan etkilerinin sağlanması için koagülasyon belirtileri izlenmelidir.
Antikonvülsan - KARBAMAZEPİN	CYP3A4 indükleyicisi (ve substratı)
Antikonvülsanlar - FENOBARBİTAL - FENİTOİN	CYP3A4 indükleyicileri
Antikolinerjikler - NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER	Kortikosteroidler antikolinerjiklerin etkilerini değiştirebilir. 1) Yüksek dozlarda kortikosteroid ve nöromusküler bloker ilaçlar gibi (ilave bilgi için bkz. Bölüm 4.4) antikolinerjiklerin eşzamanlı kullanımı ile ilgili bir akut miyopati bildirilmiştir. 2) Kortikosteroid kullanan hastalarda panküronyum ve veküronyumun nöromusküler bloklama etkilerinin antagonizmi bildirilmiştir. Bu etkileşim tüm rakip nöromusküler blokerlerde beklenebilir.
Antikolinesterazlar	Steroidler antikolinesterazların myastenia gravis üzerindeki etkilerini azaltabilir.
Antidiyabetikler	Kortikosteroidlerin kan glikoz konsantrasyonlarını artırdığından, antidiyabetik ajanların doz ayarlamaları gereklidir.
Antiemetikler - APREPİTANT - FOSAPREPİTANT	CYP3A4 inhibitörleri (ve substratları)
Antifungaller - İTRAKONAZOL - KETOKONAZOL	CYP3A4 inhibitörleri (ve substratları)
Antiviraller - HIV-PROTEAZ İNİHİTÖRLERİ	CYP3A4 inhibitörleri (ve substratları) 1) İndinavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörleri, kortikosteroidlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. 2) Kortikosteroidler HIV-proteaz inhibitörlerinin metabolizmasını indükleyerek, plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir.
Farmakokinetik Güçlendirici	CYP3A4 inhibitörleri

- KOBİSTAT	
Aromataz İnhibitörleri - AMİNOGLUTETİMİD	Aminoglutetimid-indükleyici adrenal supresyon uzatılmış glukokortikoid tedavisinden kaynaklanan endokrin değişikliklerini şiddetlendirebilir.
Kalsiyum Kanal Blokeri - Diltiazem	CYP3A4 inhibitörü (ve substrat)
Kardiyak Glikozitler - DİGOKSİN	Kortikosteroidlerin kardiyak glikozitlerle eş zamanlı kullanımı aritmi veya hipokalemiye bağlı dijital toksisite olasılıklarını artırır. Bu ilaç tedavisi kombinasyonunu kullanan tüm hastalarda serum elektrolit tayinleri, özellikle potasyum seviyeleri yakından izlenmelidir.
Kontraseptifler (Oral) - ETİNİLESTRADİOL/ NORETİNDRON	CYP3A4 inhibitörleri (ve substratları)
Östrojenler (östrojen içeren oral kontraseptifler dahil)	CYP3A4 inhibitörü (ve substrat) Östrojenler, transkriptin konsantrasyonunu artırarak ve böylece metabolize edilecek hidrokortizon miktarını azaltarak hidrokortizonun etkilerini kuvvetlendirebilir. Hidrokortizonun doz ayarı, östrojenlerin kararlı bir dozaj rejimine eklenmesi veya çıkarılması durumunda gerekli olabilir.
GREYFURT SUYU	CYP3A4 inhibitörü
İmmünosupresan - SİKLOSPORİN	CYP3A4 inhibitörleri (ve substratları) Hem siklosporin hem de kortikosteroidlerin aktiviteleri eşzamanlı kullanımlarında artabilir. Bu eş zamanlı kullanımla ilgili konvülsiyonlar bildirilmiştir.
İmmünosupresan - SİKLOFOSFAMİD - TAKROLİMUS	CYP3A4 substratları
Makrolid Antibakteriyel - KLARİTROMİSİN - ERİTROMİSİN	CYP3A4 inhibitörleri (ve substratları)
Makrolid Antibakteriyel - TROLEANDOMİSİN	CYP3A4 inhibitörü
NSAİİ (Steroid Olmayan Antiinflammatuar İlaçlar) - Yüksek Doz ASPİRİN (Asetilsalisilik asit)	1) Kortikosteroidler NSAİİ'lerle birlikte verildiğinde gastrointestinal kanama ve ülserasyon vakalarında artış olabilir. 2) Kortikosteroidler azalan salisilat serum seviyelerine sebep olabilecek yüksek doz aspirin klirensini artırabilir. Kortikosteroid tedavisine devam edilmemesi salisilat toksisitesi riskini artıran artan salisilat serum seviyelerine yol açabilir.

Potasyum Tüketen Ajanlar	Kortikosteroidler potasyum tüketen ajanlarla (ör. diüretikler) birlikte kullanıldığında, hastalar hipokalemi gelişmesi açısından yakından izlenmelidir. Kortikosteroidlerin amfoterisin B, ksantinler veya beta 2 agonistleri ile birlikte kullanımında da ayrıca hipokalemi riski artmaktadır. Amfoterisin B ve hidrokortizonun birlikte kullanıldığında kardiyak genişlemesi ve konjestif kalp yetmezliği ile seyreden vakalar bildirilmiştir.
--------------------------	--

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hidrokortizonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. HİDROZON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Kortikosteroidlerin plasentaya geçme özelliği, bireysel ilaçlar arasında değişkendir ancak, hidrokortizon kolayca plasentaya geçer.

Kortikosteroidlerin gebe hayvanlara uygulanması damak yarığı, rahim içi gelişme geriliği ve beynin büyüme ve gelişiminin etkilenmesi gibi fetal gelişim anomalilerine sebebiyet verebilir. İnsanlarda damak yarığı gibi konjenital anomalilerin oluşumunun kortikosteroid kullanımı sonucunda arttığına dair bir kanıt yoktur, bununla birlikte kortikosteroidlerin gebelik

döneminde uzun bir süre veya tekrarlayan dozlarla uygulanması, rahim içi gelişme geriliği riskini artırabilir.

Doğum öncesi dönemde kortikosteroidlere maruz kalması sonucunda yeni doğanda teorik olarak böbreküstü bezi yetmezliği meydana gelebilir, fakat genellikle doğum sonrasında kendiliğinden düzelir ve bu durum klinik açıdan nadiren ciddidir. Bütün ilaçlarda olduğu gibi, kortikosteroidlerde anne ve çocuğa sağlayacağı yararın oluşabilecek riskten daha fazla olduğu durumlarda verilmelidir. Bununla birlikte, kortikosteroidler gerekli olduğunda, normal gebeliği olan hastalar, gebe değilmiş gibi tedavi edilebilir.

Bazı kortikosteroidler plasentadan kolayca geçer. Bazı retrospektif çalışmalar, kortikosteroid alan annelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlık oranının arttığını göstermiştir. İnsanlarda düşük doğum ağırlığı riskinin dozla ilişkili olduğu ve düşük kortikosteroid dozları uygulanarak en aza indirilebileceği görülmektedir.

Gebelikte uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören annelerde doğan bebeklerde katarakt gözlenmiştir.

Laktasyon dönemi

Hidrokortizon ile ilgili bir veri olmamasına rağmen kortikosteroidler anne sütüne geçer. Hidrokortizon'un günlük 160 mg'a kadar olan dozlarının bebekte sistemik etkilere sebep olması pek mümkün değildir. Bu dozdan fazla alan annelerin bebekleri adrenal supresyon seviyesine sahip olabilir, fakat emzirmenin bebeğe sağlayacağı yararın oluşacak herhangi bir teorik riskten daha önemli olduğu muhtemeldir. Bu tıbbi ürün emzirme döneminde yalnızca anne ve bebeğe olan fayda-risk oranının dikkatlice değerlendirilmesinden sonra kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında kortikosteroidlerin fertiliteyi bozduğu gösterilmiştir. Kortikosteroidli sıçanlarda fertilite üzerindeki yan etkiler sadece erkeklerde gözlenmiştir ve tersine çevrilebilir (Bkz. Bölüm 5.3). Bu bilginin klinik açıdan anlamı belirsizdir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kortikosteroidlerin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Kortikosteroidler ile tedaviden sonra baygınlık, vertigo ve konvülsiyon

gibi yan etkiler oluşabilir. Eğer hastada bu etkiler gözlenirse, araç veya makine kullanmaması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

HİDROZON normalde kısa vadeli kullanıldığında yan etkilerin görülme olasılığı çok düşüktür, ancak kortikosteroid tedavisinde bilinen yan etkilerin oluşması mümkündür (Bkz. Bölüm 4.4). İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Fırsatçı enfeksiyon

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Bilinmiyor: Kaposi sarkomu (kortikosteroid tedavisi alan hastalarda ortaya çıktığı bildirilmiştir)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lökositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hipersensitivite, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Cushingoid, hipopitüiterizm, steroid yoksunluk sendromu

GERİ ÇEKİLME SEMPTOMLARI – Uzun süreli tedaviyi takiben kortikosteroid dozunun çok hızlı bir şekilde azalması akut adrenal yetmezliğe, hipotansiyona ve ölüme neden olabilir. Bununla birlikte bu, idame tedavisinin uygulandığı endikasyonlarda kortikosteroidin kullanıldığı durumlar için daha fazla geçerlidir (Bkz. Bölüm 4.4); ateş, miyalji, artralji, burun iltihabı, konjonktivit, ağrılı kaşıntılı deri nodülleri ve kilo kaybı gibi bir “yoksunluk sendromu” da oluşabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Metabolik asidoz, sodyum retansiyonu, su tutulumu, alkalozis hipokalemik, dislipidemi, bozulmuş glikoz toleransı, artan insülin gereksinimi (veya diyabetiklerde oral hipoglisemik maddeler), lipomatozis, iştah artışı, kilo artışı.

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Afektif bozukluklar (Depresyon öforik ruh hali, etkilenebilirlik, uyuşturucu bağımlılığı, intihar düşünceleri dahil), psikotik reaksiyonlar (mani, delüzyonlar, halüsinasyonlar ve şizofreni şiddetlenmesi dahil), ruhsal bozukluk, kişilik değişimi, konfüzyonal durum, anksiyete, ruh halindeki ani değişimler, anormal davranış, uyku bozuklukları, sinirlilik.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Epidural lipomatoz, çocuklarda papilödem ile artmış intra-kranial basınç (psödötümör serebri) genellikle hidrokortizonun geri çekilmesinden sonra bildirilmiştir, iyi huylu intrakranial hipertansiyon, nöbet, amnezi, bilişsel bozukluk, baş dönmesi, baş ağrısı.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Santral seröz korioretinopati, katarakt, glokom, egzoftalmi, bulanık görme (Bkz. Bölüm 4.4), optik sinirde muhtemel hasar ile artmış intra-oküler basınç, korneal veya skleral incelme, oftalmik viral veya fungal hastalıkların alevlenmesi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Miyokard enfarktüsü sonrası miyokard rüptürü, duyarlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği, prematüre bebeklerde hipertropik kardiomyopati.

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon, hipotansiyon, tromboembolizm dahil tromboz.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Hiçkırık, pulmoner embolizm

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Peptik ülser (olası peptik ülser perforasyonu ve peptik ülser kanaması ile), bağırsak perforasyonu, gastrik kanama, pankreatit, özefageal ülserasyonu, özofageal kandidiyazis, karın şişliği, karın ağrısı, diyare, dispepsi, mide bulantısı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem, hirsutizm, peteşi, ekimozlar, deri atrofisi, eritem, hiperhidroz, deride damarlanma, döküntü, kaşıntı, ürtiker, akne, deri hipopigmentasyonu, telanjiyektazi, deri hiperpigmentasyonu.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas zayıflığı, miyalji, miyopati, kas atrofisi, osteoporoz, osteonekroz, patolojik kırık, nöropatik atrofi, eklem ağrısı, büyüme geriliği.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Menstruasyon düzensizliği, amenore.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Bozulmuş iyileşme, periferal ödem, steril apse, keyifsizlik, yorgunluk, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu.

Araştırmalar

Bilinmiyor: Azalmış karbonhidrat toleransı, azalmış kan potasyum düzeyi, artmış idrar kalsiyumu, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan alkali fosfataz artışı, kan üre artışı, deri testlerine verilen reaksiyonların baskılanması*, kilo artışı

*Tercih edilen MedDRA terimi değil

Yaralanma ve zehirlenme

Bilinmiyor: Spinal kompresyon kırığı, tendon rüptürü (özellikle aşil tendonu)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers

reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

HİDROZON ile akut doz aşımında herhangi bir klinik sendrom yoktur. Hidrokortizon diyaliz edilebilir. Doz aşımı durumunda, spesifik bir antidot yoktur; tedavi destekleyici ve semptomatiktir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Glukokortikoidler

ATC kodu: H02AB09

Doğal olarak oluşan ve sentetik olan glukokortikoidler, adrenokortikal steroidlerdir.

Aynı zamanda, tuz tutma özelliklerine sahip olan doğal olarak ortaya çıkan glukokortikoidler (hidrokortizon ve kortizon), adrenokortikal eksiklik durumlarında replasman tedavisi olarak kullanılır. Sentetik analogları öncelikle birçok organ sistemindeki bozukluklarda antienflamatuar etkileri için kullanılır.

Hidrokortizon sodyum süksinat, hidrokortizon ile aynı metabolik ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Parenteral olarak ve eş molar miktarlarda verildiğinde, iki bileşik biyolojik aktivitede eşdeğerdir. Suda çözünür hidrokortizonun sodyum süksinat esteri, az miktarda bir seyrelticideki yüksek doz hidrokortizonun intravenöz uygulanmasına izin verir ve özellikle yüksek kan seviyelerinde hidrokortizonun hızlı bir şekilde gerekli olduğu durumlarda faydalıdır. İntravenöz hidrokortizon sodyum süksinat enjeksiyonunun ardından, gözle görülür etkiler bir saat içinde ortaya çıkar ve değişken bir süre devam eder.

Glukokortikoidler derin ve çeşitli metabolik etkilere neden olur. Ek olarak, çeşitli uyarılara karşı vücudun bağışıklık yanıtını modifiye eder.

Metilprednizolon sodyum süksinat ve hidrokortizon sodyum süksinatın relatif potensi (eozinofil sayısının düşmesi ile gösterildiği gibi), intravenöz uygulamayı takiben beşe birdir. Bu, metilprednizolon ve hidrokortizonun relatif oral potensi ile tutarlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sağlıklı erkek deneklerdeki hidrokortizonun farmakokinetiği, 20 mg'den daha yüksek bir tek intravenöz hidrokortizon sodyum süksinat dozu tatbik edildiğinde doğrusal olmayan kinetik göstermiştir ve hidrokortizona karşılık gelen farmakokinetik parametreleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Tek intravenöz dozları takip eden ortalama (SD) hidrokortizon farmakokinetik parametreleri

Doz (mg)	Sağlıklı erkek yetişkinler (21-29 yaş, N=6)			
	5	10	20	40
Toplam maruz kalma (EAA _{0-∞} ; ng.h/mL)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Klirens (KL; mL/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Kararlı durumda dağılım hacmi (H _{kdd} ; L)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26 (4,1)	37,5 (5,8)
Eliminasyon yarı ömür (t _{1/2} ; saat)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

EAA_{0-∞}: Sıfırdan sonsuza kadar eğrinin altında kalan alan.

Emilim:

Hidrokortizon sodyum süksinatın 5, 10, 20 ve 40 mg tek intravenöz dozlarının sağlıklı erkek bireylerde uygulanmasını takiben, dozlamadan 10 dakika sonrasında elde edilen ortalama değerler sırasıyla 312, 573, 1095 ve 1854 ng/ml'dir. Hidrokortizon sodyum süksinat intramüsküler olarak uygulandığında hızlıca emilir.

Dağılım:

Hidrokortizon dokulara büyük ölçüde yayılır, kan-beyin bariyerini geçer ve anne sütüne karışır. Hidrokortizon için kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 20 ila 40 L arasında değişir (Tablo 2). Hidrokortizon transkörtin (ör. kortikosteroid bağlayıcı globülin) ve albümin gibi glikoproteinlere bağlanır. İnsanlarda hidrokortizon plazma protein bağlanması yaklaşık %92'dir.

Biyotransformasyon:

Hidrokortizon (ör. kortizol) 11β-HSD2 ile kortizona ve sonrasında dihidrokortizon ve tetrahidrokortizona metabolize olur. Diğer metabolitler dihidrokortizol, 5α-dihidrokortizol,

tetrahidrokortizol ve 5 α -tetrahidrokortizolü içerir. Kortizon 11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip I (11 β -HSD1) ile kortizole dönüştürülebilir. Hidrokortizon da ayrıca CYP3A4 tarafından 6 β -hidroksikortizole (6 β -OHF) metabolize olur ve 6 β -OHF bireyler arası geniş değişkenlik göstererek toplam metabolitlerin %2,8'i ile %31,7'si arasında değişir.

Eliminasyon:

Uygulanan dozun eliminasyonu yaklaşık 12 saat içinde tamamlanır. Hidrokortizon sodyum süksinat intramüsküler olarak uygulandığında, intravenöz enjeksiyondan sonra gözlemlendiğine benzer bir modelde elimine olur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik veriler

Karsinogenez:

Hidrokortizon 2 yıllık bir karsinogenez çalışmaları sonucunda erkek ve dişi sıçanlarda tümör vakalarını artırmamıştır.

Mutajenez:

Hidrokortizonun da dahil olduğu bir steroid hormon sınıfı olan kortikosteroidler bakteriyel mutagenisite tayininde tutarlı olarak negatiftir. Hidrokortizon ve deksametazon insan lenfositlerinde *in vitro* fare lenfositlerinde *in vivo* kromozom sapmalarına sebep olmuştur. Ancak bu bulguların biyolojik ilişkisi, hidrokortizon 2 yıl süren bir karsinogenez çalışması esnasında dişi ve erkek sıçanlarda tümör vakalarını artırmadığından dolayı açık değildir. Fludrokortizon (9 α -florohidrokortizon, yapısal olarak hidrokortizona benzer) insan lenfositlerinin kromozom sapma tayininde negatiftir.

Üreme toksisitesi:

Kortikosteroidlerin sıçanlarda uygulandığında kısırlığı azalttığı gösterilmiştir. Erkek sıçanlara 0, 10 ve 25 mg/kg/gün dozlarında kortikosteron subkütan enjeksiyon ile 6 hafta boyunca günde bir kez uygulanmıştır ve işlem görmemiş dişi sıçanlar ile çiftleştirilmiştir. 15. günden sonra yüksek doz 20 mg/kg/gün'e düşürülmüştür. Yardımcı organ ağırlığının azalması ile ikincil olabilecek çiftleşme ilgisinde azalma gözlemlenmiştir. İmplantasyon ve canlı fetüs sayıları azaltılmıştır. İnsan dozu ile eşdeğer dozlarda verildiğinde, kortikosteroidler çoğu türde teratojenik etki göstermiştir. Hayvan üreme çalışmalarında, glikokortikoidlerin sakatlık (yarık damak, iskelet sakatlıkları), embriyo-fetal letalite (ör. tekrar emilimlerde artış) ve rahim-içi büyümede gecikme vakalarını artırdığı gösterilmiştir. Gebe farelerde ve

hamsterlarda hidrokortizon ile uygulandığında organogenez esnasında yarık damak oluşumu gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde bulunmamaktadır.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliđi bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Flakon içeriği çözücüsü (enjeksiyonluk su) ile sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında ambalajında saklayınız. “Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli” kısmında belirtilenlerden başka seyrelticiler tavsiye edilmez. Sulandırılan flakon içeriği kullanılmadan önce partiküler madde ve renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

Her ambalaj bir flakon ve bir ampul içerir.

Flakon: 3 ml kapasiteli, tip I renksiz cam flakon

Ampul: 2 ml çözeltili içeren, 2 ml kapasiteli tip I renksiz cam ampul

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

HİDROZON ampuller tek kullanımlıktır. Kullanılmamış çözeltili atılmalıdır. Sadece partikül içermeyen berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2014/136

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ