KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CORTİPOL 250 mg I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir ampul, 188,5 mg metilprednisolona eşdeğer, 250 mg metilprednisolon sodyum süksinata eşdeğer, 257 mg tamponlanmış metilprednisolon sodyum süksinat (sodyum fosfat dibazik (anhidr) ile tamponlanmış) içerir.
Çözücü ampul, 4 ml enjeksiyonluk su içerir.

Yardımcı madde(ler):
Sodyum Klorür…….....2,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için liyofilize kek içeren ampul.
Renksiz ampul içerisinde beyaz liyofilize kek.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CORTİPOL hızlı ve kuvvetli kortikosteroid etkisi gereken aşağıdaki şu gibi durumların tedavisinde endikedir:

Endokrin hastalıklar: Primer ve sekonder adrenal yetmezlik (hidro-kortizon veya kortizon ilk seçenektir; gerekli hallerde sentetik analoglar mineralortikoidler ile birlikte kullanılabilirler; bebeklerde mineralokortikoid takviyesi özel önem taşır), akut adrenokortikal yetmezlik, konjenital adrenal hiperplazi, kanserle ilişkili hiperkalsemi, nonsüpuratif tiroidit.

Romatizmal hastalıklar: Kısa süre için yardımcı tedavi olarak verilmek üzere (hastanın akut bir olayı veya alevlenmeyi atlatabilmesi için): Romatoid artrit (düşük doz uygulamaları ile jüvenil romatoid artrit dahil), psöriatik artrit, ankilozan spondilit, akut gut artriti, posttravmatik osteoartrit, akut nonspesifik tenosinovit, akut ve subakut bursit ve epikondilit, osteoartrit sinoviti.

Kollajen doku hastalıkları: Bir alevlenme esnasında veya seçilmiş vakalarda idame tedavisi olarak: Sistemik lupus eritematosus, sistemik dermatomiyozit (polimiyozit), akut romatoid kardit.

Deri hastalıkları: Pemfigus, şiddetli eritema multiforme (Stevens-Johnsons sendromu), eksfoliyatif dermatit, büllöz dermatitis herpetiformis, şiddetli psöriyazis, şiddetli seboreik dermatit ve mikozis fungoides.

Alerjik reaksiyonlar: Geleneksel tedavinin yeterli miktarına rağmen geçmeyen şiddetli veya faaliyeti engelleyen alerjik durumları kontrol altına almak için: Bronşiyal astım, kontakt dermatit, atopik dermatit, serum hastalığı, mevsimsel veya perennial alerjik rinit, ilaç aşırı

duyarlılık reaksiyonları, ürtikeriyal transfüzyon reaksiyonları ve akut noninfeksiyöz larenks ödemi.

Göz hastalıkları: Göz ve etrafındaki dokuların şiddetli, akut veya kronik, alerjik veya enflamatuvar rahatsızlıkları: Herpes zoster oftalmikus, iritis, iridosiklitis, korioretinitis yaygın posterior uveit ve koroidit, optik nevrit, sempatetik oftalmi, ön segment enflamasyonu, alerjik konjonktivit, alerjik korneal marjinal ülser ve keratit.

Gastrointestinal hastalıklar: Hastanın, hastalığın kritik bir dönemini atlatabilmesi için: Ülseratif kolit (sistemik tedavi) ve rejyonel enterit (sistemik tedavi).

Solunum sistemi hastalıkları: Semptomatik sarkoidoz, berillioz, diğer yöntemlerle tedavi edilemeyen Löffler sendromu, aspirasyon pnömonisi ve gerekli antitüberküloz tedavi ile birlikte fulminan ya da dissemine pulmoner tüberküloz,

Hematolojik hastalıklar: Kazanılmış (otoimmün) hemolitik anemi, yetişkinlerdeki sekonder trombositopeni, eritroblastopeni (kırmızı kan hücresi anemisi), konjenital (eritroid) hipoplastik anemi, yetişkinlerde idiyopatik trombositopenik purpura (sadece IV uygulama, IM uygulama kontrendikedir).

Neoplastik hastalıklar: Palyatif tedaviler için, yetişkinlerde lösemi ve lenfoma, çocukluk çağında akut lösemi.

Ödem durumları: Üremisiz idiyopatik tip veya lupus eritematoz nedeniyle oluşan nefrotik sendromdaki proteinürinin azaltılması veya diürezin arttırılması.

Sinir sistemi hastalıkları: Multipl sklerozun akut alevlenmesi.

Standart akut şok tedavisine cevap vermeyen şoklar: Kardiyojenik şok, septik şok, anafilaktik şok, hipovolemik şok, karışık şok durumları, travma, yanıklar, çeşitli etiyolojik nedenli geç şoklar ve akut spinal kord travmaları.

Diğer: Uygun antitüberküloz kemoterapi ile beraber kullanıldığında, subaraknoid blok ya da gelişmesi muhtemel blok ile tüberküloz menenjiti, nörolojik veya miyokardiyal semptomlar içeren trişinoz.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Hayatı tehdit edici durumlarda yardımcı tedavi olarak önerilen doz, en az 30 dakika süre içerisinde intravenöz yoldan verilen 30 mg/kg metilprednisolon sodyum süksinattır. Bu doz 48 saate kadar 4-6 saatte bir tekrarlanabilir.

Kortikosteroide yanıt veren hastalıkların kötüleşmesi ve/veya standart tedaviye yanıt vermemesi durumunda yüksek dozlama için önerilen doz programı aşağıdaki gibidir:

- Romatizmal hastalıklar: 1, 2, 3 veya 4 gün IV 1 g/gün veya 6 ay IV 1 g/ay.
- Sistemik lupus eritematoz: 3 gün IV 1 g/gün.
- Multipl skleroz: 3 gün IV 1 g/gün veya 5 gün IV 1 g/gün.
- Glomerulonefrit, lupus nefriti gibi ödematöz durumlar: 4 gün boyunca her gün IV 30 mg/kg veya 3, 5 ya da 7 gün IV 1 g/gün.

Dozlama en az 30 dakika süreyle yapılmalıdır ve tedaviden sonra bir hafta içerisinde iyileşme görülmezse veya hastanın durumuna göre gerekli görülürse tekrarlanabilir.

Terminal dönemdeki kanser- Yaşam kalitesi

Prospektif kontrollü çalışmalar sekiz haftaya kadar intravenöz yoldan günde 125 mg metilprednisolon sodyum süksinat uygulanmasıyla terminal dönemdeki kanser hastalarının yaşam kalitesinin anlamlı derecede arttığını göstermiştir.

Bulantı ve kusmanın önlenmesi kanser kemoterapisiyle ilişkilendirilmiştir. Önerilen dozlama: hafiften orta dereceye kadar emetojenik kemoterapi: 250 mg metilprednisolon sodyum süksinat kemoterapiden 1 saat önce, kemotrapinin başlangıcında ve sonunda en az 5 dakika süreyle intravenöz yoldan verilmelidir.

Artan etki için metilprednisolon sodyum süksinatın ilk dozu ile birlikte klorine fenotiyazin kullanılabilir. Şiddetli emetojenik kemoterapi: 250 mg metilprednisolon sodyum süksinat en az 5 dakika süreyle intravenöz yoldan kemoterapiden 1 saat önce metoklopramid veya butirofenonun uygun dozlarıyla, kemotrapinin başlangıcında ve sonunda tek başına verilmelidir.

Akut omurilik hasarı: Tedaviye hasarın ilk 8 saati içerisinde başlanmalıdır.

Hasarın ilk 3 saati içerisinde tedaviye başlanan hastalar: 15 dakika süreyle IV bolus enjeksiyonla 30 mg/kg uygulanmalıdır, 45 dakika ara verilmelidir ve 23 saat süreyle devam eden IV infüzyonla 5,4 mg/kg/saat verilmelidir.

Hasarın 3 ila 8 saati içerisinde tedaviye başlanan hastalar: 15 dakika süreyle IV bolus enjeksiyonla 30 mg/kg uygulanmalıdır, 45 dakika ara verilmelidir ve 47 saat süreyle devam eden IV infüzyonla 5,4 mg/kg/saat verilmelidir.

İnfüzyon pompaları için ayrı intravenöz bölgeler olmalıdır. Tedaviye hasarın ilk 8 saati içerisinde başlanmalıdır.

AİDS'li hastalarda *Pneumocystis carinii* pnömonisi: Farklı dozlamalar kullanılmıştır. Bir yaklaşıma göre 40 mg metilprednisolon sodyum süksinat maksimum 21 gün veya pnömosistis tedavisinin sonuna kadar her 6 ila 12 saatte bir kademeli olarak azalan dozlarda uygulanmalıdır. Tedaviye anti-pnömosistis tedavisinin 72 saati içerisinde başlanmalıdır.

Anafilaktik reaksiyonlar: Ani hemodinamik etki için öncelikle adrenalin veya noradrenalin uygulanmalı sonrasında kabul edilen diğer uygulamalarla birlikte CORTİPOL intravenöz olarak enjekte edilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları: CORTİPOL 30 dakika ila 2 saat içerisinde rahatlama sağlar. Astımlı hastalara CORTİPOL intravenöz yoldan 40 mg dozda verilebilir, hastanın yanıtına göre tekrarlanabilir. Bazı astımlı hastalarda birkaç saat boyunca yavaş intravenöz damla şeklinde uygulama avantajlı olabilir.

Transplantasyon sonrası graft reddi reaksiyonları: Günlük dozun 1 g'a kadar arttırılması gerekebilir. Graft reddi reaksiyonlarının tedavisinde metilprednisolon sodyum süksinat kullanılan çalışmalarda doz ve protokol değişebilse de yayınlanmış literatürler bu düzeydeki dozları (akut red için yaygın olarak kullanılan 500 mg-1 g) desteklemektedir. Genelde yüksek

doz kortikosteroid tedavi, hasta stabil bir duruma gelene kadar uygulanmalı ve hiçbir zaman hastanın durumuna göre 48-72 saati aşmamalıdır.

Serebral ödem: Kortikosteroidler beyin tümörleriyle ilişkili serebral ödemlerin azaltılması veya önlenmesinde kullanılır.
Tümöre bağlı ödem olan hastalarda kortikosteroid dozunun giderek azaltılması, intrakranyal basıncta rebound artışın önlenmesi açısından önemlidir. Doz azaldıkça beyinde şişlik görülürse, parenteral olarak verilen daha yüksek ve sık dozlarla tekrar başlanır.

Beyin tümörüne bağlı ödem için önerilen doz uygulamaları aşağıdaki şekildedir:

Uygulama A (1)	Doz (mg)	Uygulama yolu	Aralık (saat)	Uygulama süresi
Pre-operatif	20	IM	3-6	
Operasyon sırasında	20-40	IV	1	
Operasyon sonrası	20	IM	3	24 saat
	16	IM	3	24 saat
	12	IM	3	24 saat
	8	IM	3	24 saat
	4	IM	3	24 saat
	4	IM	6	24 saat
	4	IM	12	24 saat

Uygulama B (2)	Doz (mg)	Uygulama yolu	Aralık (saat)	Uygulama süresi
Pre-operatif	40	IM	6	2-3
Operasyon sonrası	40	IM	6	3-5
	20	Oral	6	1
	12	Oral	6	1
	8	Oral	8	1
	4	Oral	12	1
	4	Oral		1

10 günden sonra tedavi kesilmelidir.

Diğer endikasyonlarda başlangıç dozu 10-500 mg arasında değişmektedir. Yüksek dozlar ciddi, akut durumların kısa süreli tedavisinde kullanılır. 250 mg'a kadar olan başlangıç dozları en az 5 dakika, 250 mg'ın üzerinde dozlar ise en az 30 dakika süresinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır. 24 saatte bir 0,5 mg/kg'dan az olmamalıdır. Devam eden dozlar hastanın yanıtına ve klinik durumuna bağlı olarak belirlenen aralıklarla intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanabilir. Kortiksteroid tedavisi konvansiyonel tedavinin yerine bir tedavi değil,

konvansiyonel tedaviye yardımcı bir tedavidir.

Uygulama şekli:
Liyofilize keki içeren ampul, çözücüsü ile çözüldükten sonra hazırlanan çözelti IM enjeksiyonla veya IV infüzyon yolu ile uygulanabilir. Acil durumlarda tercih edilen uygulama şekli IV enjeksiyondur. İstenilen doz IV yolla yavaş bir şekilde (birkaç dakikalık süreler halinde) verilir. Kas içi enjeksiyonların derin olması gerekir.

Önerilen şekilde enjeksiyonluk su ile rekonstitüye edildiğinde ml başına 47 mg metilprednisolon içeren çözelti elde edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

CORTİPOL böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrol altında tutularak kullanılmalıdır.

Lupus nefritinde: Yüksek doz genel tedavisi, IV uygulama: 3 gün boyunca günde 1 g verilir.

Pediyatrik popülasyon:
Hematolojik, romatizmal veya renal durumlar gibi endikasyonların yüksek doz tedavilerinde, 30 mg/kg/gün'den maksimum 1 g/gün'e kadar olan dozlar önerilmektedir. Bu doz gün içerisinde veya takip eden günlerde üçe bölünerek verilebilir. Transplantasyon sonrası graft reddi reaksiyonlarında, 3 güne kadar 10-20 mg/kg/gün'den maksimum 1 g/gün'e kadar olan dozlar önerilmektedir. Astım tedavisinde, 1-4 mg/kg/gün dozu 1-3 gün için önerilmektedir.

CORTİPOL kullanımıyla büyümede gerileme riski söz konusu olduğundan, çocuklarda zorunlu nedenler olmadıkça kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Özel bir uygulama bulunmamaktadır ancak geriyatrik hastalarda tedavi planlanırken kortikosteroidlerin istenmeyen etkilerinin daha ciddi olarak ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır ve hastalar klinik olarak izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metilprednisolona, diğer glukokortikoidlere veya formülasyondaki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan,
- Sistemik fungal enfeksiyonu olan,
- Belirli bir antiinfektif tedavi uygulanmayan sistemik enfeksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- İntratekal uygulanması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İstenmeyen etkiler en düşük etkin dozun asgari sürede kullanımı ile en aza indirilmelidir.

Uzun süreli steroid tedavisi sırasında adrenal kortikal atrofi gelişebilir ve tedavinin kesilmesinden sonra da uzun yıllar devam edebilir. Sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozlarından (yaklaşık 6 mg metilprednisolon) daha yüksek dozlarını 3 haftadan uzun süre kullanan hastalarda, ilacın aniden kesilmemesi gerekir. Doz azaltımı sırasında hastalığın relaps riskine bağlı olarak, azaltmanın nasıl gerçekleştirileceği büyük oranda değişir. İlacın

kesilmesi sırasında hastalık aktivitesinin izlenmesi gerekir. İlacı keserken relaps olasılığı düşük, fakat hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) baskılanma konusunda şüphe bulunmakta ise, sistemik kortikosteroid dozu hızla fizyolojik dozlara düşürülebilir. Günlük 6 mg metilprednisolon dozuna erişildiğinde, HPA aksın düzelmesine izin vermek için doz azaltılma hızı yavaşlatılır.

3 haftaya kadar sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda, eğer hastalık relapsı olasılığı düşükse ilaç aniden kesilebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda, 3 haftaya kadar günlük 32 mg metilprednisolon dozlarında kortikosteroid kullanımının HPA-aksı baskılanmasına yol açması beklenmez. Aşağıdaki hasta gruplarında, tedavi süresi 3 hafta veya daha kısa olsa da ilacın kademeli olarak kesilmesi önerilir:

- Tekrarlayan sistemik kortikosteroid kürleri uygulanan hastalar (özellikle 3 haftadan uzun sürmüşse),
- Uzun süreli (aylar veya yıllar) kortikosteroid tedavisini takiben, bir yıl içinde kısa süreli bir kür uygulanması gerekmişse,
- Ekzojen kortikosteroid tedavisi dışında adrenokortikal yetmezlik riski taşıyan hastalar,
- Günde 32 mg metilprednisolondan daha yüksek dozlarda tedavi gören hastalar
- Dozlarını tekrarlayan şekilde akşam üzeri almakta olan hastalar.

Hastalar, ilacın dozunu ve tedavinin süresini açıkça izah eden ve riskleri minimuma indirmek için alınacak önlemleri açıklayan “Steroid Tedavisi” kartlarını taşımalıdırlar.

Tekrarlanan yüksek doz i.v. CORTİPOL uygulamasını takiben kardiyak aritmi, sirkülasyon kolapsı, kardiyak arest görülen birkaç vakada bildirilmiştir (10 dakikadan daha az bir periyodda 0,5 g’dan fazla). İnfüzyon hızı veya süresinden bağımsız olacak şekilde yüksek doz uygulama sırası ve sonrasında bradikardi bildirilmiştir.

İnflamatuvar yanıtın ve immün fonksiyonun baskılanması, enfeksiyon hassasiyetini ve şiddetini artırır. Klinik görünüm sıklıkla atipiktir; septisemi, tüberküloz gibi ciddi enfeksiyonlar maskelenebilir ve tanı konulmadan önce ileri evrelere ulaşabilir. İlacın kullanımı sırasında yeni enfeksiyon gelişimi olabilir.

Suçiçeği enfeksiyonu, normalde hafif bir hastalık olmasına rağmen, immün sistemi baskılanmış hastalarda ölümcül olabilir. Önceden suçiçeği geçirmemiş hastalar (veya ebeveynler), suçiçeği geçiren veya herpes zoster enfeksiyonu olan kişiler ile temastan kaçınmalı, temas gerçekleşir ise acil tıbbi yardım istemelidirler. Temasta bulunan kişilere Varicella zoster immunglobulini (VZIG) ile pasif immünizasyon düşünülmelidir. Sistemik kortikosteroid alan veya 3 ay içinde kullanmış olan, bu hastalığa bağışıklığı bulunmayan kişilerin, temastan sonra 10 gün içinde aşılanmaları önerilir. Eğer suçiçeği tanısı doğrulanırsa, acil tedavi ve uzman bakımı gerekir. Kortikosteroidler kesilmez hatta dozun artırılması gerekebilir.

Hastalara kızamıktan kaçınmaları ve temas halinde ise acil tıbbi yardım istemeleri konusunda bilgi verilmelidir. Normal immünglobülin ile intramusküler profilaksiye gerek duyulabilir.

İmmün yanıtın baskılandığı kişilere canlı aşılar uygulanmamalıdır. Ölü veya toksoid aşılar verilebilmekle birlikte etkileri düşük olabilir.

Aktif tüberkülozda kortikosteroid kullanımı sadece fulminan veya dissemine tüberkülozda sistemik antitüberküloz rejimi ile birlikte kullanılabilir. Eğer latent tüberkülozu olan veya tüberkülin reaktivitesi bulunan hastalarda kortikosteroidlerin kullanılması gerekirse, hastalık

reaktive olabileceği için yakından izlem gerekmektedir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi alması gereken bu hastalarda kemoproflaksi uygulanmalıdır.

Parenteral tedavi ile seyrek olarak anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Özellikle ilaç alerjisi geçmişi olan hastalarda ilaç uygulanmadan önce uygun önleyici tedbirler alınmalıdır.

Steroidle indüklenen eletrolit bozukluğu/potasyum kaybı sebebiyle digoksin gibi kardiyoaktif ilaç alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kafa travması ve inme tedavisinde yarardan çok hasar oluşturabileceğinden kortikosteroidler kullanılmamalıdır.

Aşağıdaki durumlarda sistemik kortikosteroidlerin kullanımında özel dikkat gerekmektedir ve hastaların sık izlenmesi gerekir:

- Osteoporoz (özellikle postmenopozal kadınlar risk altındadır).
- Hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği.
- Var olan veya önceki şiddetli affektif bozukluklar (özellikle geçmişteki steroid psikozu öyküsü).
- Diyabetes mellitus (veya diyabet için aile öyküsü) (Şeker hastalarında metabolizma durumu kontrol edilmeli ve gerekirse antidiyabetik tedavi yeniden ayarlanmalıdır.).
- Önceden geçirilmiş tüberküloz öyküsü veya göğüs filminde tipik görüntünün bulunması.
- Lens bulanıklığı veya glokom (veya ailede glokom öyküsü).
- Kortikosteroidle ortaya çıkan miyopati öyküsü.
- Karaciğer yetmezliği veya siroz.
- Böbrek yetmezliği.
- Epilepsi.
- Peptik ülser (Prednisolon tedavisine başlamadan önce, hastada gastrointestinal ülser olup olmadığı saptanmalı ve uygulanacak doz kişiye göre belirlenmelidir.).
- Bağırsakta yeni oluşturulmuş anastomoz.
- Tromboflebite yatkınlık.
- Peritonit.
- Abse ve diğer piyojenik enfeksiyonlar.
- Ülseratif kolit.
- Divertikülit.
- Miyastenia gravis (Miyastenia gravisli hastalarda, özellikle yüksek doz glukokortikoid kullananlarda hastalık kötüleşebilir ve miyastenik krizler oluşabilir. Kötüye gidiş genellikle tedaviye başladıktan sonra ilk iki hafta içinde oluşur. Bu sebeple, bu hastalar için başlangıç dozu düşük olmalı ve tedavi süresince dereceli olarak artırılmalıdır.).
- Oküler herpes simpleks, korneal perforasyon olasılığı için.
- Hipotiroidizm.
- Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (miyokard rüptürü bildirilmiştir).

Özellikle yüksek dozla uzun süreli tedaviden sonra sodyum ve sıvı tutulması, hipokalemi eğilimi göz önünde bulundurulmalıdır. Böyle vakalarda yeterli potasyum alımının sağlanması, sodyum alımının kısıtlanması ve serum potasyum düzeylerinin izlenmesi gereklidir.

Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda Kaposi sarkomu görülmüştür. Kortikosteroid tedavisinin kesilmesi ile remisyon meydana gelebilir.

Hastalar ve/veya hasta yakınları sistemik kortikosteroid tedavisi ile görülebilecek ciddi psikiyatrik advers reaksiyonlar konusunda uyarılmalıdırlar. Semptomlar tedavinin başlangıcından sonra birkaç gün ila birkaç hafta içinde ortaya çıkabilirler. Daha yüksek sistemik maruziyetten sonra, bu tür bir risk daha fazladır. Advers reaksiyonların büyük çoğunluğu, doz azaltılmasına veya ilacın kesilmesine yanıt verirse de özgün tedavi uygulanması gerekebilir. Özellikle depresyon veya intihar düşüncesi gibi bulguların varlığında hastalar ve/veya hasta yakınları, yardım istenmesi konusunda uyarılmalıdırlar. Ayrıca nadir de olsa bu tür reaksiyonların ilaç tedavisi sırasında olduğu gibi, ilacın doz azaltılması veya ilaç kesimini takiben kısa süre içinde de gelişebileceği konusunda da uyarıda bulunulmalıdır.

Kendilerinde veya birinci dereceden akrabalarında şiddetli affektif bozukluk öyküsü bulunan hastalarda özellikle dikkat edilmesi gerekir. Bu bozukluklar depresif veya manik-depresif hastalığı ve önceki steroid psikozunu içerir.

Çocuklarda kullanımı

Özellikle çocuklara uygulanan her uzun süreli prednisolon tedavisinde bu hastalar büyüme ve gelişme açısından dikkatle monitörize edilmelidir. Kortikosteroidler bebeklik, çocukluk ve adolesan dönemde büyüme geriliğine yol açabilirler ve bu etki geriye dönüşlü olmayabilir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının minimum baskılanması ve büyüme geriliğinin en aza indirgenmesi için tedavi, olası en düşük doz ve en kısa süre ile sınırlandırılmalıdır.

Yaşlılarda kullanımı

Artan yaşla birlikte sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri özellikle osteoporoz, hipertansiyon, hipokalemi, diyabet, enfeksiyona duyarlılık ve deri incelmesi gibi durumlar daha şiddetli ortaya çıkabilir. Yakın klinik izlem, hayatı tehdit eden reaksiyonlardan kaçınmak için gereklidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den az sodyum ihtiva eder; yani aslında 'sodyum içermez.'

Skleroderma Renal Kriz

15mg/gün ve daha yüksek dozlarda prednisolon ve eşdeğerlerini kullanan sistemik sklerozlu hastalar, ölümcül olabilen Skleroderma Renal Kriz ile beraber ani başlangıçlı hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliği gözlenebileceği hakkında uyarılmalıdır.
Bu sebeple tansiyon ve renal fonksiyon (s-kreatinin) rutin olarak izlenmelidir. Renal krizden şüphelenildiğinde, tansiyon dikkatle kontrol edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşimler

Dijital glikozidleri: Potansiyel hipokalemi nedeniyle glikozidlerin etkisi artabilir.

Antihipertansif ve diüretikler: Kortikosteroidler, antihipertansif ve diüretiklerin istenen etkilerini antagonize edebilir.

Asetazolamid, kıvrım diüretikleri, tiazid grubu diüretikler ve karbenoksolonun hipokalemik etkileri artabilir.

Antidiyabetik ajanlar: Kan şekerini düşürücü etki azalabilir.

Kumarin türevleri: Antikoagülan etki hafifleyebilir.

Rifampisin, rifabutin, karbamazepin, aminoglutetimid, fenitoin ve barbitüratlar gibi karaciğer enzimlerini indükleyen ilaçlar: Kortikosteroid etki azalabilir.

Simetidin, eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, diltiazem ve mibefradil gibi CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar: Kortikosteriodlerin metabolizma hızı azalabilir ve serum konsantrasyonu artabilir.

Antikolinesterazlar: Steroidler miyastenia graviste antikolinesterazların etkisini azaltabilir.

Non-depolarizan kas gevşeticiler: Relaksasyon yapıcı etki uzayabilir.

Östrojenler (örneğin, kontraseptif ürünler): Kortikosteroid ihtiyacı azalabilir. Östrojenlerin beraber kullanımında, metilprednisolonu da içeren kortikosteroidlerin metabolizması bozulabilir.

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (örneğin asetilsalisilik asit, indometazin): Gastrointestinal kanama riski artar.

Salisilatların klerensi kortikosteroidlerle artar ve bu durum, salisilat toksisitesine neden olabilir. Hipotrombinemisi olan hastalarda salisilatlar ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar kortikosteroidlerle beraber kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır.

Siklosporin: Karşılıklı metabolizma inhibisyonu; serebral konvülsiyon riski artar.

Cilt testleri: Cilt testlerine karşı reaksiyonlar baskılanabilir.

Aşılar: Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören hastalarda antikor yanıtının inhibisyonuna bağlı olarak toksoid ve canlı veya inaktive aşılara karşı yanıt azalabilir. Kortikosteroidler ayrıca canlı zayıflatılmış aşılarda bulunan bazı organizmaların replikasyonunu arttırabilir. Aşı veya toksikoid uygulaması mümkünse kortikosteroid tedavisi kesilene kadar ertelenmelidir.

Alkol/Beslenme/Bitki etkileşimleri:

Alkol: Alkol ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (gastrik mukozal irritasyonu arttırabilir).

Besin: Metilprednisolon kalsiyum absorpsiyonunu engeller. Kafein kısıtlanmalıdır.

Bitkisel ürünler: St. John’s wort (sarı kantaron), metilprednisolon düzeylerini düşürebilir. Cat’s claw ve ekinezya ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (immünostimulan etkileri vardır).

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyel bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Bazı vaka raporlarında, rahim içi araç kullanan kadınlarda kortikosteroidlerle tedavi ile kontrasepsiyonun azaldığı bildirilmiştir.

Gebelik dönemi:
Metilprednisolon plasental bariyeri geçer. Kortikostreoidlerin gebe hayvanlara uygulanması yarık damak dahil fötal gelişim anomalilerine, rahim içi gelişimde geriliğe ve beynin büyüme ve gelişmesi üzerinde etkilere neden olabilir. Kortikosteroidlerin insanlarda konjenital anomali görülme sıklığında artışa sebep olduklarına yönelik veri yoktur ancak gebelik döneminde uzun dönem veya tekrarlanan kullanımlarda kortikosteroidler rahim içi büyüme geriliği riskini arttırabilirler. Metilprednisolonun gebelikte kullanımı ve güvenilirliğine ait sadece sınırlı deneyim mevcuttur. Bu nedenle gebelikte veya gebeliğin engellenemediği durumlarda CORTİPOL ancak kesin bir tıbbi gereksinim varsa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:
Metilprednisolon düşük miktarda anne sütüne geçer. Günlük 40 mg'a kadar olan metilprednisolon kullanımı bebekte sistemik etkilere neden olmaz. Klinik nedenlerle yüksek dozlar gerekirse, bebeğin anne sütüyle birlikte metilprednisolon almasını önlemek için emzirmeden kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Steroidler, bazı hastalarda sperm sayısında ve hareket yeteneğinde artışa veya azalmaya neden olabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı istenmeyen etkiler (lens bulanıklığı ya da göz içi basınçta artıştan dolayı görmede azalma, baş dönmesi, baş ağrısı gibi) hastanın konsantrasyon ve reaksiyon kabiliyetini bozabilir. Bu nedenle araba veya makine kullanımı için risk oluşturabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Bilinmiyor: Enfeksiyonlara duyarlılığın ve enfeksiyon şiddetinin artışı, ciddi enfeksiyon bulgularının maskelenmesi, fırsatçı enfeksiyonlar, latent tüberkülozun reküransı.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Lökositoz, tromboembolizm.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları, bronkospazm.

Endokrin hastalıkları
Bilinmiyor: Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin baskılanması, bebek, çocuk ve

adolesanlarda büyümenin baskılanması, menstrüel düzensizlik, amenore. Cushingoid yüz (aydede yüz), hirsutizm.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Sodyum ve su tutulması, potasyum kaybı, hipotansiyon veya hipertansiyon, hipokalemik alkaloz, duyarlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği, kilo alımı, antidiyabetik tedavi için gereksimini artan bozulmuş karbonhidrat toleransı, negatif azot ve kalsiyum dengesi, iştah artışı.

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Bütün kortikosteroidler için efektif bozuklar dahil geniş kapsamlı psikiyatrik reaksiyonlar (sinirli, öforik, deprese ve değişken duygudurum psikolojik bağımlılığı ve intihar düşünceleri gibi), psikotik reaksiyonlar (mani, delüsyon, halüsinasyon ve şizofreninin alevlenmesi dahil), davranış bozuklukları, sinirlilik, anksiyete, uyku bozuklukları, nöbetler ve konfüzyon ve amnezi dahil kongnitif fonksiyon bozuklukları.

Kortikosteroidlerin geri çekilmesiyle psikolojik etkiler bildirilmiştir, sıklık bilinmemektedir. Genellikle metilprednisolon tedavisinin geri çekilmesinden sonra çocuklarda papilloödemle birlikte intrakranyal basıncın arttığı (psödotümör serebri) bildirilmiştir.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Göz içi basıncının artması, glokom, göz sinirlerine olası hasarla birlikte papilloödem, katarakt, korneal veya skleral incelme, oftamik viral veya fungal hastalığın alevlenmesi.

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Miyokard enfarktüsünü takiben miyokard rüptürü, kardiyak arrest, kardiyak aritmi.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispepsi, perforasyon ve hemoraji ile birlikte peptik ülser, abdominal şişkinlik, ösofajiyal ülser, ösofajiyal kandidiyaz, akut pankreatit, bağırsak delinmesi, gastrik hemoraji. Özellikle hızlı uygulama ile bulantı, kusma ve ağızda kötü tat görülebilir.

Kortikosteroid tedavisini takiben alanin transaminaz (ALT, SGPT), aspartat transaminaz (AST, SGOT) ve alkalin fosfatazda artış gözlenmiştir. Bu değişiklikler genellikle küçüktür ve klinik sendromla ilişkili değildir; tedavi durdurulunca geri döner.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Bozulmuş onarım, peteşi, ekimoz, ciltte atrofi, morarma, çatlaklar, telenjektazi, akne, hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda Kaposi sarkomunun oluştuğu bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin kesilmesi klinik remisyonla sonuçlanabilir.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Proksimal miyopati, osteoporoz, omurga ve uzun kemik fraktürleri, avasküler osteonekrozu, tendon yırtılması.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: Skleroderma Renal Kriz*
*Skleroderma Renal Kriz: Farklı alt popülasyonlar arasında Skleroderma Renal Kriz oluşumu çeşitlenir. En yüksek risk, yaygın sistemik sklerozlu hastalarda rapor edilmiştir. En düşük risk ise sınırlı skleroderma (%2) ve çocukluk çağı skleroderma (%1) hastalarında rapor edilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor: Hıçkırık.

Geri çekilme semptomları: Uzun süreli tedaviden sonra kortikosteroid dozunun çok hızlı bir şekilde azaltılması akut böbrek yetmezliği, hipotansiyon ve ölüme neden olabilir. Ancak bu, daha çok devamlı tedavinin uygulandığı durumlarda geçerlidir.

Geri çekilme sendromunda ayrıca ateş, miyalji, artralji, rinit, konjonktivit, ağrılı kaşıntılı deri nodülleri ve kilo kaybı ortaya çıkabilir.

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: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

CORTİPOL'ün akut doz aşımının klinik sendorumu yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Metilprednisolon diyalize edilebilir. Kronik doz aşımını takiben adrenal süpresyon olasılığına karşı doz belli bir sürede kademeli olarak azaltılmalıdır. Böyle bir durumda hastanın başka bir stres atağı sırasında desteklenmesi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Glukokortikoidler
ATC Kodu: H02AB04

Metilprednisolon sentetik ve fluorsuz bir kortikosteroiddir. Metilprednisolonun antienflamatuar etkinliği, prednisolonunkinden daha güçlüdür. Vücutta su ve tuz tutulumunu indükleyici etkisi ise prednisolonunkinden daha azdır.

Metilprednisolon sodyum süksinat, metilprednisolon ile aynı metabolik ve antienflamatuar etkilere sahiptir. Parenteral yoldan eşdeğer dozlarda uygulandıklarında, her iki bileşiğin biyolojik etkinlikleri eşdeğerdir. İntravenöz uygulama sonrası eozinofil sayısının baskılanması gösterge olarak alındığında metilprednisolon sodyum süksinatın, hidrokortizon sodyum süksinata göre potensi en az 4 kat daha fazladır. Bu veri metilprednisolon ve hidrokortizonun oral uygulama sonrası göreceli potensi ile tutarlılık göstermektedir.

Glukokortikoidler güçlü ve çok çeşitli metabolik etkilere sahiptirler. Buna ek olarak değişik uyaranlara karşı vücudun bağışıklık cevabını da hafifletirler.

Doğal kortikosteroidlerin (hidrokortizon ve kortizon), tuz tutucu özellikleri de bulunmakla

birlikte, adrenokortikal yetmezlik durumunda replasman tedavisi amacıyla kullanılmaktadırlar. Doğal kortikosteroidlerin sentetik analogları ise güçlü antienflamatuvar etkinlikleri nedeniyle birçok organ sistemi bozukluklarında kullanılmaktadırlar.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel Özellikler

Emilim:
Metilprednisolon sodyum süksinatın intravenöz infüzyonundan sonra (20 dakika süreyle 30 mg/kg veya 30-60 dakika süreyle 1 g), yaklaşık 20 mcg/ml doruk metilprednisolon konsantrasyonuna ulaşmıştır. Altı yetişkin gönüllüye yapılan tek 40 mg IV bolus enjeksiyonun ardından doruk metilprednisolon düzeyleri 42-47 mcg/100 ml olarak bildirilmiştir. IM enjeksiyonla IV enjeksiyondan daha düşük doruk düzeyler elde edilse de, plazma düzeyleri metilprednisolon absorpsiyonun oranı diğer uygulama yoluyla eşdeğer olduğundan uzun süre devam etmektedir. Metilprednisolonun 40 mg dozda 22 erkek yetişkine IM enjeksiyonundan sonra 2 saat içerisinde 33,67 mcg/100 ml doruk plazma konsantrasyonuna ulaşılmıştır.

Dağılım:
Metilprednisolon başta globulin daha az albumin olmak üzere büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Metilprednisolon iki kompartmanlı modelle vücuda geniş oranda dağılır. Otuzdört yetişkin gönüllüde ortalama dağılım hacminin 41-61,5 arasında olduğu bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:
Metilprednisolon karaciğerde inaktif metabolitlerine metabolize olur, ana metabolitleri 20β-hidroksimetilprednizon ve 20α-hidroksi-6a-metilprednizondur.

Eliminasyon:
Metilprednisolonun sağlıklı gönüllü yetişkinlere intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanmasından sonra toplam vücut klerensi yaklaşık 15-16 L/saat'tir. Metilprednisolon başlıca böbreklerden atılmaktadır. Metilprednisolon, inaktif metabolitler şeklinde idrarla atılır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü normal sağlıklı yetişkinlerde 2,4-3,5 saat arasında ve uygulama yolundan bağımsız olarak değişmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Kortikosteroidlerin karsinonejik veya mutajenik potansiyeline yönelik hayvanlarda yeterli çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Liyofilize ampul
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Perfüzyon izotonik çözeltilerde yapılmalıdır (serum fizyolojik veya glukoz).

6.3. Raf ömrü
24 ay.
Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Her ambalaj bir ampul ve bir çözücü ampul içerir.

Ampul:	Renksiz Tip I cam ampul,
Çözücü Ampul:	Renksiz, Tip I cam ampul.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş
Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi No:22/1
Ergene/TEKİRDAĞ
Tel: 0282 675 14 04
Fax: 0282 675 14 05
e-mail: info@polifarma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
2018/135

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 12.03.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ