

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASTONIN-H 0.1 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 0,1 mg fludrokortizon

Yardımcı maddeler:

Mannitol: 65,4 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Yuvarlak, beyazımsı, çentikli, "EM59" kabartması olan tabletler.

Tablet, eşit dozlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Primer adrenokortikal yetmezlikte (Addison hastalığı) glukokortikoid ile kombine olarak ikame tedavisi.
- Tuz kaybettiren adrenogenital sendromda glukokortikoid ile kombine olarak.
- Primer (örn., çoklu sistem dejenerasyonu, Parkinson hastalığı) veya sekonder (örn., diyabetik nefropati, amiloidoz, alkol kötüye kullanımı) otonom nöropatide ortostatik hipotansiyonun kısa dönemli tedavisinde.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj bireyselleştirilmelidir.

Addison hastalığında tedavi genel olarak günlük ortalama 1-3 tablet ile yerine koyma tedavisi olarak gerçekleştirilir. Hasta eş zamanlı olarak diurnal ritme göre ayarlanmış kortizol yerine koyma tedavisi alır.

Adrenogenital sendromda hastaya, 15-30 mg kortizol/m² vücut yüzey alanı ve ek olarak ASTONIN-H verilir. Yaşamın ilk haftaları ve aylarında günlük ASTONIN-H gereksinimi 0,15-0,3 mg fludrokortizon/m² vücut yüzey alanı (=1½-3 tablet/m² vücut yüzey alanı) şeklindedir, yaşamın ikinci yılında bu gereklilik yaklaşık yarısına düşer ve üçüncü yılda ilk dozajın yaklaşık olarak çeyreğine ya da üçte birine düşer.



Ortostatik hipotansiyonda tedavi genel olarak erişkinlerde günlük 0,1 - 0,2 mg ile başlatılır. Şikayetler iyileşme gösterdiğinde dozaj azaltılır. Hormonal kontraseptif alan kadınlar ve yaşlı hastalar, sıklıkla daha düşük dozajlara yeterli yanıt verir. Etki genellikle 2-3 gün sonra başlar ve tedavi kesildikten sonra birkaç gün daha sürer. Günlük dozaj hiçbir şekilde 4-5 tablet/gün (= 0,4-0,5 mg fludrokortizon) düzeyini aşmamalıdır (bkz. 4.4).

Uygulama süresi:

Addison hastalığında ve tuz kaybettiren adrenogenital sendromda yerine koyma tedavisi için genellikle kalıcı tedavi gerekir.

Primer veya sekonder otonom nöropatide ortostatik hipotansiyonda tedavi 2 ayla sınırlı olmalıdır. Bu endikasyonlar için uzun dönemli güvenlik verileri mevcut değildir.

Uygulama şekli:

ASTONIN-H tabletler, yemekten sonra bir miktar su ile bütün olarak yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda ASTONIN-H'nin güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiği tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ve bölüm 6.1'de verilen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Ödeme neden olan veya ödeme yatkın hale getiren tüm hastalıklar (kardiyak yetmezlik, karaciğer sirozu, nefroz).
- Tüm hipertansiyon formları.
- İleri serebral skleroz.
- Hipovolemik şok, organik kalp hastalıkları kaynaklı hipotansiyon ve hipokalemi (bkz. 4.4).
- Spesifik anti enfeksiyon tedavisi kullanılmaması durumunda sistemik enfeksiyonlar.
- Sodyum tutulumu üzerindeki belirgin etkisi nedeniyle, belirtilenlerden farklı durumların tedavisinde fludrokortizon kullanılması önerilmemektedir.
- Fludrokortizon potent bir mineralokortikoid olduğu için; hipertansiyon, ödem veya kilo alımını önlemek için hem dozaj hem de tuz alımı dikkatle izlenmelidir. Uzun süreli tedavi boyunca serum elektrolit seviyelerinin periyodik olarak kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Fludrokortizon potent bir mineralokortikoiddir ve ağırlıklı olarak yerine koyma tedavisi için



kullanılır.

Glukokortikoid yan etkileri meydana gelebilmesine rağmen, bunlar dozaj düşürülerek azaltılabilir.

İstenmeyen etkiler, en kısa süre için en düşük etkin doz kullanılmak suretiyle en aza indirilebilir. Dozun, hastalık aktivitesine göre uygun bir şekilde titre edilmesi için sık sık hasta incelemesi gereklidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Aşağıdaki durumlarda dikkatli risk/yarar değerlendirmesi gereklidir:

- Psikozlu hastalarda
- Gebelik ve laktasyonda (bkz. 4.6).

Bu olgularda, ASTONIN-H yalnızca hayati endikasyonlarda kullanılmalıdır.

Otonom nöropatide ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda önerilen maksimum ASTONIN-H dozajı günlük 4-5 tablettir (0,4 - 0,5 mg fludrokortizon). Daha yüksek dozaj dolaşım üzerindeki etkiyi artırabilir ancak bu aynı zamanda glukokortikoid etkiyi de artırır.

Uzun dönemli tedavide kan elektrolitlerinin ve kan basıncının düzenli izlenmesi önerilir. ASTONIN-H tedavisi hipokalemiyi artırabilir (örn., uzun dönemli laksatif kötüye kullanımı sonrasında). Gerekli olduğunda besinsel (muz, kuru meyve, patates, sebze) veya ilaç halinde potasyum ikamesi önerilir. Sofra tuzunun kısıtlanması gerekebilir.

Feokromositoma krizi

Kortikosteroid kullanımını takiben ölümcül olabilen bir feokromositoma krizinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Şüpheli veya teşhis edilmiş feokromositoma olan hastalarda kortikosteroidler ancak uygun bir yarar/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Uzun süreli tedavi sırasında adrenal kortikal atrofi gelişir ve tedavi kesildikten sonra yıllarca sürebilir. Bu nedenle uzun süreli tedaviden sonra akut adrenal yetmezliğin önlenmesi için kortikosteroidlerin kesilmesi her zaman kademeli olmalı ve tedavinin dozuna ve süresine göre hafta veya aylara yayarak azaltılmalıdır.

Fludrokortizon ile uzun süreli sistematik tedavi alan hastalarda stres zamanında (travma, operasyon veya şiddetli hastalık) hem tedavi süresince hem de bir yıl sonrasına kadar destekleyici kortikosteroid tedavisi gerekebilir. Eğer kortikosteroidler uzun süreli tedavi sonrasında durdurulmuşsa, bu hastalarda geçici olarak yeniden başlatılması gerekebilir.

Hastalar riskleri en aza indirmek için alınacak önlemlere yönelik ve tedaviyi reçeteleyen hekime, ilaca, doza ve süresine ait detayları içeren steroid tedavi kartı taşınmalıdır.

Anti-inflamatuvar/ immünosupresif etkiler:

İnflamatuvar yanıtın ve immün fonksiyonun süpresyonu enfeksiyonlara duyarlılığı ve şiddeti artırır. Klinik tablo genellikle atipik olabilir ve sepsis ve tüberküloz gibi şiddetli enfeksiyonlar maskelenebilir ve hastalık fark edilmeden önce ileri bir aşamaya gelebilir.

İmmünsüprese hastalarda ölümcül olabileceğinden suçiçeği, zona ve kızamık hastalıklarında özellikle dikkatli olunmalıdır. Hastalara bu hastalıklardan kaçınmaları ve böyle bir maruziyet durumunda gecikmeden tıbbi yardım istemeleri önerilmelidir.



Suçiçeği:

Daha öncesinde suçiçeği geçirilmedikçe, yerine koyma tedavisi dışındaki amaçlarla oral kortikosteroid alan hastalar şiddetli suçiçeği riski altında olarak kabul edilmelidir. hastalıkların belirtileri pnömoni, hepatit ve dissemine intravasküler koagülasyonları içerir; Fulminan hastalıkların belirtileri pnömoni, hepatit ve dissemine intravasküler koagülasyonları içerir; döküntü öne çıkan bir bulgu olmayabilir. Sistemik kortikosteroid kullanan veya önceki 3 ay içerisinde kullanmış maruz kalan non-immün hastalar için Varicella-zoster immun globulin (VZIG) ile pasif immünizasyon gereklidir; bu tercihen su çiçeğine maruziyetten sonraki 3 gün içerisinde ve de en geç 10 gün içerisinde verilmelidir. Tanısı kesinleşmiş suçiçeği, uzman bakımı ve acil tedavi gerektirir. Kortikosteroidler kesilmemelidir ve doz artışı gerekebilir.

Kızamık:

Normal immünoglobülin ile profilaksi gerekebilir.

Kortikosteroid tedavisi sırasında antikor yanıtı azaltılacağından, hastanın aşılarla yanıtı etkilenecektir. Canlı aşılar uygulanmamalıdır.

Kortikosteroidler, yanlış negatif sonuçlar üreten bakteriyel enfeksiyon için nitroblue tetrazolyum testini etkileyebilir.

Tüberküloz:

Daha önce tüberküloz geçmişi olan veya tüberkülozun karakteristik özelliği olan X-ışını değişiklikleri olanlar. Bununla birlikte, aktif tüberkülozun ortaya çıkması, anti-tüberküloz tedavisinin profilaktik kullanımı ile önlenabilir.

Kortikosteroid kullanan latent tüberküloz veya tüberkülin reaktivitesi olan hastalarda kemoprofilaksi kullanılmalıdır.

Aşağıda belirtilen koşullardaki hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünülürken özel dikkat gösterilmeli ve sık hasta takibi gerekmektedir. Yakın geçmişinde nonspesifik ülseratif kolit, intestinal anastomoz, diverkült, tromboflebit, tedavi öncesinde veya sırasında şiddetli afektif bozukluk geçmişi veya varlığı (özellikle önceden steroid psikoz geçmişi), ekzantematöz hastalık, kronik nefrit veya böbrek yetmezliği, metastatik karsinom, osteoporoz (postmenopozal kadınlar özellikle risk altındadır); aktif veya latent peptik ülseri bulunan hastalar (veya bir peptik ülser öyküsü). Miyastenya gravis. Latent veya iyileşmiş tüberküloz; lokal veya sistemik viral enfeksiyonların varlığında; sistemik mantar enfeksiyonları ya da antibiyotiklerle kontrol edilemeyen aktif enfeksiyonlarda. Akut psikozlarda; akut glomerulonefritte. Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, glokom (ya da ailede glokom öyküsü), önceki steroid miyopati veya epilepsi. Karaciğer yetmezliği.

Hipotiroidi hastalarında kortikosteroid etkileri artabilir veya hipertiroidi hastalarında azalabilir.

Sirozlu hastalarda kortikosteroid etkileri artabilir.

Diyabet daha yüksek dozda insülin gerektirecek şekilde kötüleşebilir. Latent diabetes mellitusa neden olabilir.

Menstrüel düzensizlikler oluşabilir ve kadın hastalara bu olasılık hakkında bilgi verilmelidir.

Kortikosteroid kullanan hastalarda, özellikle hastada ilaç alerjisi öyküsü bulunduğunda nadiren



anaflaktoid reaksiyonlar oluşmuştur.

Aspirin, hipoprotrombinemili hastalarda kortikosteroidler ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımında, optik sinirde olası hasarla birlikte posterior subkapsular katarakt veya glokom meydana gelebilir. Uzun süreli kullanım, ikincil oküler enfeksiyon olasılığını da arttırabilir.

Oküler herpes simpleksli hastalarda olası kornea perforasyonu nedeniyle kortikosteroidler dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm kortikosteroidler, osteoporoza yatkınlık oluşturabilecek veya önceden var olan osteoporozu ağırlaştırabilecek kalsiyum atılımını arttırmaktadır.

Hastalar/bakıcılar, özellikle depresif duygu durumu veya intihar düşüncesinden şüpheleniliyorsa, endişe verici psikolojik semptomlar gelişmesi durumunda tıbbi yardım almaya teşvik edilmelidir. Seyrek olarak bildirilmiş olsa da, hastalar/bakıcılar sistemik steroidlerin dozu azaltılmasından /geri çekilmesinden hemen sonra veya tedavi süresince oluşabilecek olası psikiyatrik bozukluklara karşı uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8). Belirtiler genellikle tedavinin başladığı birkaç gün veya hafta içinde ortaya çıkar. Doz düzeyleri, reaksiyonların başlangıcı, türü, şiddeti veya süresinin öngörülmesine izin vermese de risk yüksek dozlarda/sistemik maruziyette daha yüksektir. Spesifik tedavi gerekli olsa da çoğu reaksiyon dozun azaltılması ya da geri çekilmesi ile düzelir. Hastalar /bakıcılar, özellikle intihar düşüncesi veya depresif ruh halinden şüphelenildiği durumlar olmak üzere endişe verici durumlarda tıbbi yardım aramaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Önceden var olan duygusal dengesizlik veya psikoz da kortikosteroidler tarafından ağırlaştırılabilir. Fludrokortizon, şiddetli duygusal bozukluğu olan veya daha önce böyle bir geçmişi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Fludrokortizon ayrıca, birinci dereceden akrabalarında mevcut veya daha önce geçirilmiş ağır duygulanım bozukluğu olan hastalarda da dikkatle kullanılmalıdır. Bunlar özellikle depresif veya manik-depresif hastalık ve önceki steroid psikozunu içerir. Antidepresan ilaçların kullanımı adrenokortikoid kaynaklı ruhsal bozuklukları hafifletmez ve daha da kötüleştirebilir.

Sistemik kortikosteroidlerin kendisinde veya birinci dereceden akrabalarında şiddetli afektif bozukluk veya öyküsü olan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özel dikkat gösterilmelidir. Bunlara depresif veya manik depresif hastalıklar ve önceki steroid psikoz dahildir.

Görme bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu bildirilebilir. Eğer hasta görme bulanıklığı veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlar gösterirse, hastanın, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra rapor edilmiş olan katarakt, glokom veya nadir görülen hastalıklar (merkezi seröz korioretinopati (CSCR) gibi) gibi muhtemel nedenlerin değerlendirilmesi için, bir göz doktoruna yönlendirilmesi düşünülmelidir.

Her bir tablet 65,40 mg mannitol içerdiğinden, dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum" içermez.



Çocuklar:

Uzun süreli kortikosteroid tedavisinde çocukların büyümesi ve gelişimi dikkatle gözlemlenmelidir. Kortikosteroidler bebeklik döneminde, çocuklukta ve ergenlikte doza bağlı büyüme geriliğine neden olur ve bu da geri dönüşümsüz olabilir.

Yaşlılar:

Sistemik kortikosteroidlerin yaygın yan etkileri, yaşlılık döneminde, özellikle osteoporoz, hipertansiyon, hipokalemi, diyabet, enfeksiyona yatkınlık ve derinin incilmesi gibi daha ciddi sonuçlarla ilişkilendirilebilir. Hayatı tehdit eden reaksiyonları önlemek için yakın klinik gözetim gereklidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Amfoterisin B enjeksiyonu ve potasyum azaltan ajanlar: Hastalar hipokalemi açısından gözlemlenmelidir.
- Antikolinesterazlar: Antikolinesteraz ajanın etkileri antagonize edilebilir.
- Antidiyabetikler: Kortikosteroidler kan şekeri artırabilir; özellikle kortikosteroide başlanması, kesilmesi veya doz değişimlerinde diyabetik kontrol gözlemlenmelidir.
- Diüretikler dahil olmak üzere antihipertansifler: Kortikosteroidler antihipertansiflerin ve diüretiklerin etkilerini antagonize eder. Asetazolamid dahil, diüretiklerin hipokalemik etkisi artar.
- Anti-tüberküloz ilaçlar: İzonyazid serum konsantrasyonları azalabilir.
- Siklosporin: İki ilaç birlikte kullanıldığı zaman siklosporinin toksisitesindeki belirtisini göstermek için gözlem yapın.
- Digitalis glikozidler: Hipokalemi ile ilişkili düzensiz kalp ritmi veya digitalis toksisitesinin olası artışı..
- Salüretikler/laksatifler: Potasyum atılımı şiddetlenebilir.
- Östrojenler (örn., ovülasyon baskılayıcılar, oral kontraseptifler): Kortikosteroidin yarılanma ömrü ve konsantrasyonu artabilir ve klirensi azalabilir. Östrojen tedavisine başlandığında kortikosteroid dozajında bir azaltma gerekebilir ve östrojen kesildiğinde bir arttırma gerekebilir. Daha düşük ASTONIN-H dozajı sıklıkla yeterlidir.
- Glisirizinin asit içeren ülser ilaçları: sodyum ve su tutulumu, ödem, hipokalemi ve hipertansiyon gibi mineralokortikoid etkilerde artış.
- Prostaglandin inhibitörleri: Hipertansif etkide artış olabilir (terapötik etki olarak istenebilir).
- CYP3A4'ü indükleyen ilaçlar (örn., aminoglutetimid, rifampisin, fenitoin, barbitüratlar, karbamazepin, pirimidon, rifabutin, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, kobisistat): Fludkortizonun metabolik klirensi artabilir. Hastalar, steroidin olası azalan etkisi için dikkatle izlenmeli ve dozu buna göre ayarlanmalıdır.. CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte tedavinin, kobisistat içeren ürünler dahil sistemik yan etki riskini arttırması beklenir. Yararın, sistemik kortikosteroid yan etki riskinde artışa ağır basmaması durumunda kombinasyondan kaçınılmalıdır, ağır basması durumunda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkiler açısından izlenmelidir.
- İnsan büyüme hormonu: Büyümeyi hızlandıran etkisi inhibe olabilir.
- Ketokonazol: Kortikosteroid klirensi azalabilir böylelikle etkileri artar.
- Nondepolarizan kas gevşeticiler: Kortikosteroidler nöromüsküler blokaj etkisini azaltabilir ya da artırabilir.
- Nonsteroidal anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçlar: Kortikosteroidler GI kanama insidansını ve/veya şiddetini ve NSAİ ilaçlarla bağlantılı bulunan ülserasyonu artırabilir. Ayrıca,



kortikosteroidler serum salisilat düzeylerini de azaltabilir ve bu yüzden etkinliklerini azaltabilir. Bunun aksine, yüksek dozda salisilat tedavisi sırasında kortikosteroidin kesilmesi salisilat toksisitesi ile sonuçlanabilir. Hipoprotrombinemili hastalarda kortikosteroidlerle beraber aspirin dikkatli kullanılmalıdır.

- Tiroid ilaçları: Adrenokortikoidlerin metabolik klirensi hipotiroid hastalarında azalır ve hipertiroid hastalarında artar. Hastanın tiroid durumundaki değişiklikler adrenokortikoid dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.
- Aşılar: Kortikosteroid alan hastalar aşılandığı zaman nörolojik komplikasyonlar ve antikor yanıtın gerçekleşmemesi durumu ortaya çıkabilir. (Bkz. 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemler)
- Antikoagülanlar, oral (örn. kumarin türevleri): Kortikosteroidler antikoagülan etkiyi güçlendirebilir veya azaltabilir. Bu nedenle, oral antikoagülan ve kortikosteroid alan hastalar yakından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kortikosteroidlerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanılması, kortikosteroid yarılanma ömrünü ve konsantrasyonunu artırabilir ve klirensi azaltabilir.

Gebelik dönemi

ASTONIN-H'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik sırasında kortikosteroidler yalnızca hayatı tehdit eden durumlarda kullanılmalıdır.

Plazma progesteron düzeyi, gebelik sırasında sürekli olarak artış gösterir. Progesteron antimineralokortikoid özelliklere sahiptir.

Bu nedenle Addison hastalığı ve adrenogenital sendromu olan gebe kadınlarda fludrokortizon dozu, kan basıncı ve serum potasyumu izlenerek devamlı olarak arttırılmalıdır. Bu kadınların bebekleri, hipoadrenalizm bulguları açısından izlenmelidir.

Ödeme eğilim nedeniyle yapısal (esansiyel) hipotansiyonu / ortostatik sendromu olan gebe kadınlarda zorunlu nedenlerin bulunması durumunda ASTONIN-H reçete edilebilir. Bu hastalarda özellikle gebeliğin ilk 3 ayında, tedaviye başlamadan önce yararlar dikkatli bir şekilde risklere karşı tartılmalıdır.

Replasman mineralokortikoid tedavisine ihtiyaç duyan bir kadında, fetüs üzerindeki riske rağmen gebeliğin devamına karar verilebilir. Ancak kortikosteroidler gerekli olduğunda,



normal gebelikleri olan hastalar gebe olmadıkları düşünülerek tedavi edilebilir.

Hayvanlarda gebelikte zararlı etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır. Yarık damak ve intra-uterin büyüme geriliği için küçük bir risk olabilir.

Yenidoğanda hipoadrenalizm meydana gelebilir. Preeklampsi veya sıvı retansiyonu olan hastaların yakından izlenmesi gerekir.

Laktasyon dönemi

Farmakolojik olarak etkili miktarların anne sütüyle bebeğe geçip geçmediği bilinmemektedir. Glukokortikoidler, düşük miktarlarda anne sütüne geçer ve bu fludrokortizon için de geçerlidir. Genellikle annede sistemik kullanılabilir miktarın 1/100'ünden azı bebeğe geçer. Emzirmeye devam etme/emzirmeyi bırakma veya ASTONIN-H tedavisine devam etme/tedaviyi bırakma kararı, emzirmenin çocuğa olan yararı ve ASTONIN-H tedavisinin kadına olan yararı göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Hamilelik sırasında veya emzirme döneminde önemli dozlarda kortikosteroid alan annelerden doğan bebekler hipoadrenalizm belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmelidir. Annenin tedavisi, takibe yardımcı olmak için bebeğin tıbbi kayıtlarında dikkatlice belgelenmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde etkisi olduğuna dair bir bilgi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ASTONIN-H'nin araç ve makine kullanımı üzerinde bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıda sistem organ sınıfına (MedDRA) göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Fludrokortizon asetatı karşı advers reaksiyonların çoğu ilacın mineralokortikoid aktivitesinden kaynaklanır ve hipertansiyon, ödem, kalp büyümesi, konjestif kalp yetmezliği, potasyum kaybı ve hipokalemi alkalozu içerir.

Meydana gelen advers reaksiyonlar tedavinin kesilmesiyle genellikle geri dönüşümlüdür. Hipotalamik-pituiter-adrenal-süpresyon dahil olmak üzere öngörülebilir yan etkilerin insidansı tedavi süresi, uygulama zamanı, dozaj ve ilacın rölatif potansi ile ilişkilidir (Bkz. Uyarılar ve Önlemler).

Hastalar, herhangi bir kortikosteroid tedavisi ile ilişkili olabilecek aşağıdaki advers reaksiyonlar için yakından izlenmelidir.

Terapötik kullanım, dozaj ve uygulama süresinin geniş olmasına bağlı olarak, kortikoidler için sıklık belirtilemez.



Bağıışıklık sistemi bozuklukları:

Bilinmiyor: Klinik semptom ve bulguların süpresyonu ile enfeksiyon şiddetinde ve duyarlılığında artış, fırsatçı enfeksiyonlar, inaktif tüberkülozun alevlenmesi (Bkz. Uyarılar ve Önlemler), hipersensitivite (özellikle ilaç alerjisi öyküsü varlığında anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, kaşıntı, döküntü ve ürtiker).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: Kortikosteroid yan etkiler listesinden yalnızca mineralokortikoidlerin yan etkileri gözlenmiştir (önerilen günlük doz aşılmadığı sürece): sodyum ve su tutulumu, hafif geçici kilo artışı, küçük ödemler. Çoğu ödem, tedaviye düşük dozda devam edildiğinde kaybolur. Hipokalemi (örn., uzun dönemli laksatif kötüye kullanımı sonrasında) şiddetlenebilir.

Sıvı ve elektrolit düzensizlikleri

Sodyum tutulumu, sıvı tutulumu, duyarlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği, potasyum eksikliği, potasyum eksikliğine bağlı kardiyak aritmiler veya EKG değişiklikleri, hipokalemik alkaloz, kalsiyum atılımında artış ve hipertansiyon.

Menstrüel düzensizlikler ve amenore; Cushingoid durumunun gelişmesi, çocuklarda ve adolesanlarda büyümenin baskılanması; özellikle stres durumunda (örn. travma, operasyon veya hastalık) sekonder adrenokortikal ve pituiter yanıtın olmaması; karbonhidrat toleransında azalma; latent diyabetes mellitusun ortaya çıkması ve diyabette insülin veya oral hipoglisemik ajanlara gereksinimde artış. Negatif protein ve kalsiyum dengesi. İştah artışı.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Öfori, psikolojik bağımlılık, depresyon, insomnia, konvülsiyonlar, genellikle tedaviden sonra papilla ödemi ile intrakraniyal basınçta artma (psödo-tümör serebri), vertigo, baş ağrısı, nörit ya da paresteziler ve önceden var olan psikiyatrik durumun şiddetlenmesi ve epilepsi.

Afektif bozukluklar (irritabl, öforik, depresif ve labil ruh hali ve intihar düşünceleri), mani, delüzyonlar, halüsinasyon ve şizofrenin kötüleşmesini içeren psikotik reaksiyonlar, davranış bozuklukları, iritabilite, anksiyete, uyku bozuklukları ve kognitif disfonksiyonu (konfüzyon ve amneziyi içeren) içeren geniş bir aralıkta psikiyatrik bozukluklar bildirilmiştir. Reaksiyonlar yaygındır ve hem çocuklarda hem de yetişkinlerde ortaya çıkabilir. Yetişkinlerde şiddetli reaksiyonların sıklığı % 5-6 olarak tahmin edilmiştir. Kortikosteroidlerin kesilmesi ile psikolojik etkiler bildirilmiştir; sıklığı bilinmemektedir.

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme (ayrıca bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Posterior subkapsüler katarakt, intraoküler basınçta artma, glokom, eksoftalmi, papilla ödemi, korneal veya skleral incelme, oftalmik viral veya fungal hastalıklarda şiddetlenme.

Vasküler bozukluklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispepsi, olası bir perforasyon ile sonuçlanan peptik ülser ve hemoraji, pankreatit,



abdominal distansiyon, ve ülseratif özofajit, kandidiyaz.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Yara iyileşmesinde bozulma, ince hassas deri, peteşi ve ekimoz, fasiyal eritem, terlemede artış, purpura, stria, hirsutizm, akneiform erüpsiyonlar, lupus eritematozus benzeri lezyonlar, deri testlerine cevapta baskılanma

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas güçsüzlüğü, yorgunluk, steroid miyopatisi, kas kütlesi kaybı, osteoporoz, avasküler osteonekroz, vertebral kompresyon kırıkları, kırıklarda geç iyileşme, femur ve humerus başlarında aseptik nekroz, uzun kemiklerde patolojik kırıklar ve spontan kırıklar, tendon yırtılması.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Nekrotizan anjit, tromboflebit, tromboembolizm, lökositoz, insomnia ve senkop epizodları.

Hastanın muhtemelen hipertansiyon veya baş ağrısı ile bağlantılı olarak şiddetli ödem veya fazla kilo artışı göstermesi durumunda ASTONIN-H kesilmelidir.

Günlük 1-4 tablet ASTONIN-H dozajında glukokortikoid yan etkiler gözlenmemiştir ve beklenmez. Bu dozajın glukokortikoid etkisi 0,2 - 0,8 mg prednizolona eşdeğerdir.

Kesilme semptomları ve işaretleri

İlaç kesildiğinde ateş, miyalji, artralji, rinit, konjonktivit, ağrılı kaşıntılı deri nodülleri ve kilo kaybı meydana gelebilir. Uzun süreli tedavi sonrası dozda çok hızlı bir azalma akut adrenal yetmezlik, hipotansiyon ve ölüme yol açabilir (Bkz. Uyarılar ve Önlemler).

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Aşırı dozda fludrokortizonun semptomları; hipertansiyon, ödem, hipokalemi gelişimi, kilo alımında anlamlı bir artış ve kalp büyümesi olabilir. Aşırı potasyum kaybına bağlı kas zayıflığı gelişebilir ve potasyum takviyeleri ile tedavi edilebilir.

Yönetim:

Aşırı dozda fludrokortizon (yukarıda listelenen) semptomları kaydedildiğinde, ilacın uygulanması durdurulmalıdır, bundan sonra semptomlar genellikle birkaç gün içinde azalacaktır; Fludrokortizon ile sonraki tedaviye, gerekirse, azaltılmış bir dozda devam edilmelidir.

Büyük, akut doz aşımaları için tedavi gastrik lavaj veya kusma ve olağan destekleyici önlemleri içerir. Tek bir büyük doz ağızdan bol su ile alınmalıdır. Potasyum klorür uygulaması ihtiyacına



ve diyet sodyum alımının kısıtlanmasına özellikle dikkat edilerek, serum elektrolitlerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi esastır.

Fludrokortizon için bilinen antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için kortikosteroidler, yalın; mineralokortikoidler
ATC kodu: H02AA02

ASTONIN-H, sentetik mineralokortikoid fludrokortizonu içerir. Elektrolit metabolizması üzerindeki etki, endojen kortizol hormonundan yaklaşık 125 kat daha güçlüdür, glukokortikoid etki yaklaşık 8 kat daha güçlüdür.

Günlük 0,1 - 0,4 mg fludrokortizon dozaj aralığında, neredeyse yalnızca mineralotropik etki ortaya çıkar, buna karşılık glukokortikoid etki ihmal edilebilir.

Etki başlangıcı tedavinin başlamasından 2-3 gün sonra görülür; genellikle tedavinin sonlandırılmasından sonra birkaç gün daha sürer.

Fludrokortizon, renal sodyum atılımıyla kan hacmini artırır ve damarların basınç artırıcı maddeler duyarlılığının artmasına neden olur.

Niteliksel olarak, fludrokortizon asetatın fizyolojik etkisi hidrokortizona benzerdir. Çok küçük dozlarda fludrokortizon, adrenalektomize hayvanlarda yaşamı sürdürür, karaciğer glikojen birikimini artırır ve timik involüsyon, eozinopeni, sodyum retansiyonu ve potasyumun idrarla atılımının artmasına neden olur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Fludrokortizon emilimi, oral uygulamadan sonra oldukça hızlı olarak başlar ve neredeyse tama yakın absorbe edilir. Maksimum serum düzeylerine ortalama 1,7 saat sonra ulaşılır.

Dağılım:

Fludrokortizon vücutta geniş ölçüde dağılır. Serum proteinlerine, özellikle globulin fraksiyonlarına %70 ila 80 oranında bağlanır. İnsan gönüllülerde BOS'taki ilacın plazmadaki konsantrasyona oranı 1:6'dır.

Tüm kortikoidler gibi fludrokortizon da plasenta bariyerini geçebilir (bkz. 4.6).

Biyotransformasyon:

Fludrokortizon, karaciğerde 6β-hidroksiflorokortizol ve 20β-dihidroflorokortizol'e metabolize olur.

Eliminasyon:

Erişkin insanlarda değişmemiş maddenin ortalama serum eliminasyon yarı ömrü intravenöz uygulama sonrasında yaklaşık 1 saattir, karışık metabolitler için bu değer 4,8 saattir. Bu değerler, geniş bir bireysel değişkenliğe tabidir. Biyolojik yarı ömür 18-36 saattir.



İnsan gönüllülerde, idrar yoluyla atılım yaklaşık %80'dir ve yaklaşık %20'sinin farklı yollarla atıldığı sonucuna varılmıştır. Diğer steroidlerin metabolizmasında olduğu gibi, safraya atılımın bağırsakta yeniden emilim ile dengelenmesi ve bir kısmının dışkı ile atılması muhtemeldir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Fludrokortizon hakim olan mineralokortikoid etkisi ile akut toksisite açısından glukokortikoidlere benzerdir. İnsanlarda ve hayvanlarda kronik toksisite bulguları bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, dozajın insanlara yönelik terapötik dozajın birkaç kat üzerinde olduğu durumlarda teratojenik ve fetal ölümcül etkiler göstermiştir. Bugüne kadar glukokortikoidler veya mineralokortikoidler için insanlarda malformasyon riskinde artışı gösteren yayınlanmış olgu yoktur. Bugüne kadar gebelik döneminde fludrokortizon ile elde edilen klinik deneyim, teratojenik riskte artış kanıtı göstermemektedir.

Bugüne kadar, aslen mineralotropik etkisi olan kortikoidlerin mutajenik etkilerine ilişkin bir rapor olmamıştır. Bilinen etki mekanizması nedeniyle glukokortikoidlerde olduğu gibi, bu grup maddelerle de mutajenik etki görülme ihtimali düşüktür.

Fludrokortizonun potansiyel karsinojenik etkisine ilişkin bilgi yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz
Mannitol (E421)
Kolloidal silikon dioksit
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Aluminyum-Aluminyum/PVC/OPA folyo blister.



100 tablet.

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

Özel gereklilik bulunmamaktadır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.
Metropol İstanbul Sit. C2 Apt. No: 2A/20,
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

2018/337

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.07.2018
Son ruhsat yenileme tarihi: 21.03.2023

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

