

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRECORT 4 mg Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Metilprednizolon 4 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 76,70 mg

Sükroz 18,91 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, bir yüzü ortadan çentikli, yuvarlak tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PRECORT glukokortikoid etkinliğinin istendiği şu gibi durumlarda endikedir:

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

Romatizmal hastalıklar: Romatoid artrit, juvenil kronik artrit, ankilozan spondilit

Kollajen doku hastalıkları: Sistemik lupus eritematosus, sistemik dermatomiyozit (polimiyozit), şiddetli karditli romatizmal ateş, dev hücreli arterit/romatizmal polimiyalji

Deri hastalıkları: Otoimmün büllöz hastalıklar, eritema multiforme, Steven-johnson sendromu gibi ilaç reaksiyonları, pyoderma gangrenosum, sistemik lupus eritematosus, ekzemalar gibi hekimin gerekli gördüğü inflamatuvar dermatolojik hastalıklarda endikedir.

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: Ön üveitler (iritis, iridosiklit), arka üveitler, optik nevrit

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: PRECORT geniş bir yelpazede gerek non-malign (ör: immün trombositopenik purpura, hemolitik anemi gibi) gerekse malign (lenfoma, lösemi, multiple myelom) hematolojik hastalıkların tedavisinde tek başına veya diğer tedavi edici ajanlar ile kombine kullanım şekline endikedir.

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: Pnömomokkal menenjit, myastenia gravis, kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati, vaskülit gibi otoimmün nörolojik hastalıklar ve diğer nörolojik hastalıklarda gereklilik durumlarında kullanılır.

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

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:

Aşağıdaki tabloda gösterilen dozaj önerileri, başlangıç günlük dozlar olarak önerilmektedir. Tavsiye edilen ortalama toplam günlük doz, ya tek doz olarak ya da bölünmüş dozlar halinde verilebilir.

İstenmeyen etkiler minimum süre için en düşük etkili doz kullanılarak en aza indirilebilir (bakınız bölüm 4.4).

İlk doz seviyesi, tedavi edilmekte olan duruma bağlı olarak değişebilir. Bu, tatmin edici bir klinik yanıt alınana kadar, romatizmal hastalıklar (akut romatizmal kardit hariç), deriyi veya solunum sistemini ve oftalmik hastalıkları etkileyen alerjik durumlar durumunda genellikle üç ila yedi günlük bir süre elde edilene kadar devam eder. Yedi gün içinde tatmin edici bir yanıt alınmazsa, orijinal tanının doğrulanması için vakanın yeniden değerlendirilmesi yapılmalıdır. Tatminkar bir klinik yanıt alındığında, günlük dozun, ya akut durumlar durumunda tedaviyi sonlandırmaya ya da kronik durumlar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz, bronşiyal astım, atopik dermatit) söz konusu olduğunda minimal etkili idame dozu seviyesine aşamalı olarak azaltılması gerekmektedir. Kronik koşullarda ve özellikle romatoid artritte başlangıçtan idame doz seviyelerine kadar olan dozun azaltılmasının klinik olarak uygun şekilde yapılması önemlidir. 7- 10 günlük aralıklarla 2 mg'dan fazla olmayan azalmalar önerilmektedir. Romatoid artrit, idame steroid tedavisi mümkün olan en düşük düzeyde olmalıdır.

Günaşırı tedaviye geçildiğinde minimum etkili doz iki katına çıkarılarak gün aşırı olacak şekilde sabah saat 8.00'da verilir. Dozaj gereksinimleri, tedavi edilen duruma ve hastanın yanıtına bağlıdır.

Endikasyonlar	Önerilen günlük doz
Romatoid artrit	
Ciddi	12-16 mg
Orta	8-12 mg
Hafif	4-8 mg
Çocuklarda	4-8 mg
Sistemik dermatomyozit	48 mg
Sistemik lupus eritematoz	20-100 mg
Akut romatizmal ateş	ESR normal değere ulaştıktan 1 hafta

	sonrasına kadar 48 mg ile devam edilmelidir.
Alerjik hastalıklar	12-40 mg
Bronşiyal astım	64 mg'a kadar tek doz/ alternatif gün maksimum 100 mg'a kadar
Oftalmik hastalıklar	12-40 mg
Hematolojik hastalıklar ve lösemi	16-100 mg
Malign lenfoma	16-100 mg
Ülseratif kolit	16-60 mg
Crohn hastalığı	Akut ataklarda günde 48 mg'a kadar
Organ nakli	3,6 mg/kg/güne kadar
Akciğer sarkoidi	Alternatif günlerde 32 - 48 mg
Dev hücreli arterit/Romatizmal polimiyalji	64 mg
Pemfigus vulgaris	80-360 mg

#### **Uygulama şekli:**

Tabletler yemek sırasında veya yemekten hemen sonra bir miktar sıvı (yaklaşık ½ bardak) yardımı ile çiğnenmeden yutulmalıdır. Özellikle idame dozu ayarlandıktan sonra iki günlük toplam dozun ya gün aşırı sabahları tek doz halinde uygulanmasına (alternatif tedavi) ya da toplam günlük dozun tek doz halinde her sabah verilmesine çalışılmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir ancak bu hastalarda sistemik kortikosteroidler dikkatli kullanılmalıdır ve hasta sıklıkla izlenmelidir. Hepatik siroz hastalarında daha düşük dozlar yeterli olabilir ve genel olarak dozun azaltılması gerekebilir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklar için geçerli doz klinik yanıt ve klinisyen hekimin önerisine göre ayarlanmalıdır. Tedavi mümkün olan en kısa doz ve süreyle kısıtlanmalıdır. Mümkün olduğu durumlarda, tedavi gün aşırı günlerde tek doz şeklinde verilmelidir.

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

### **Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik hastalarda özellikle uzun dönem tedavi planlanırken kortikosteroidlerin özellikle osteoporoz, diyabet, hipertansiyon, enfeksiyonlara duyarlılık ve derinin incilmesi gibi istenmeyen etkilerinin daha ciddi olarak ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Metilprednizolona, 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.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **İmmünoşüpresan Etkiler/Enfeksiyonlara Artırılmış Duyarlılık**

Kortikosteroidler enfeksiyona karşı duyarlılığı artırabilir, bazı enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir ve kullanımları sırasında yeni enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. İnflamatuvar yanıtın ve bağışıklık fonksiyonunun baskılanması, fungal, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlılığı ve bu enfeksiyonların ciddiyetini artırır. Klinik görünüm, sıklıkla atipik olabilir ve tanı konulmadan önce ileri bir evreye ulaşabilir.

Bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanan hastalar, sağlıklı bireylere göre enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Örneğin, suçiçeği ve kızamık, bağışıklığı olmayan çocuklarda veya kortikosteroid kullanan yetişkinlerde daha ciddi veya ölümcül seyredebilir.

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 kaçınılmalı, 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

aşılmalrı önerilir. Eğer suğiğeği tanısı doğrulanırsa, acil tedavi ve uzman bakımı gerekir. Kortikosteroidler kesilmez hatta dozun artırılması gerekebilir.

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

Benzer şekilde, kortikosteroidler, sıklıkla şiddetli enterokolit ve potansiyel olarak ölümcül gram-negatif septisemi ile birlikte, yaygın larva migrasyonu ile yaygınlaşan Strongyloides hiperinfeksiyonuna ve yayılmasına yol açabilen Strongyloides (kıl kurdu) infestasyonu gibi bilinen veya şüphelenilen parazit enfeksiyonları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Canlı veya canlı, zayıflatılmış aşılardan uygulanması, kortikosteroidlerin immünsüpresif dozlarını alan hastalarda kontrendikedir. Diğer aşılara karşı antikor cevabı azaltılabilir.

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

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

Kortikosteroidlerin septik şoktaki rolü, hem yararlı hem de zararlı etkilerini gösteren erken çalışmalarla tartışılmıştır. Daha yakın zamanlarda, tamamlayıcı kortikosteroidlerin, adrenal yetmezlik gösteren bilinen septik şoku olan hastalarda faydalı olduğu öne sürülmüştür. Ancak, septik şokta rutin kullanımı önerilmemektedir. Kısa süreli yüksek doz kortikosteroidlerin sistematik olarak gözden geçirilmesi onların kullanımını desteklememektedir. Bununla birlikte, meta-analizler ve bir gözden geçirme, düşük doz kortikosteroidlerin uzun kürlerinin (5-11 gün) mortaliteyi azaltabileceğini öne sürmektedir.

## **Bağışıklık sistemi**

Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda seyrek görülen deri reaksiyonları ve anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar ortaya çıktığı için, özellikle hastanın herhangi bir ilaca karşı alerjisi olduğu zaman, uygulamadan önce uygun önlemler alınmalıdır.

## **Endokrin Etkiler**

Alışılmadık strese maruz kalan kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, stresli durum öncesinde, sırasında ve sonrasında hızlı etkili kortikosteroidlerin doz artışı gösterilmiştir.

Uzun süreli steroid tedavisi sırasında adrenal kortikal atrofi gelişebilir ve tedavinin kesilmesinden sonra da aylarca devam edebilir. Sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozlarından (yaklaşık 6 mg metilprednizolon) 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 klinik değerlendirmesi gerekebilir. Eğer hastalık, sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi ile nüksetmiyorsa, fakat hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) supresyonu hakkında şüphe varsa, sistemik kortikosteroid dozu hızla fizyolojik dozlara düşürülebilir. Günlük 6 mg metilprednizolon dozuna erişildiğinde, HPA aksın düzelmesine izin vermek için dozun azaltılması yavaşlatılmalıdır.

3 haftaya kadar devam eden sistemik kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi, hastalığın nüksetmemesi dikkate alınırsa uygundur. Hastaların büyük çoğunluğunda, 3 haftaya kadar günlük 32 mg metilprednizolon 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. Ek olarak, glukokortikoidler aniden çekilirse ölümcül bir sonuca yol açan akut adrenal yetmezlik ortaya çıkabilir.

- Günde 32 mg metilprednizolondan daha yüksek dozlarda sistemik kortikosteroid tedavisi gören hastalar.

- Dozlarını tekrarlayan şekilde akşam üzeri almakta olan hastalar.

Adrenokortikal yetmezlik ile ilişkili görünmeyen bir steroid “yoksunluk sendromu”, aynı zamanda glukokortikoidlerin aniden kesilmesinin ardından da ortaya çıkabilir. Bu sendrom, anoreksiya, mide bulantısı, kusma, uyuşukluk, baş ağrısı, ateş, eklem ağrısı, deskuamasyon (pul pul dökülme), kas ağrısı, kilo kaybı ve/veya hipotansiyon gibi semptomları içerir. Bu etkilerin, düşük kortikosteroid düzeylerinden ziyade glukokortikoid konsantrasyonundaki ani değişime bağlı olduğu düşünülmektedir.

Glukokortikoidler Cushing sendromuna neden olabilir veya şiddetlendirebilir, bu nedenle Cushing hastalığı olan hastalarda glukokortikoidlerden kaçınılmalıdır.

Hipotiroidizmlili hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde ve hasta takibi gerektiğinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

### **Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları**

Metilprednizolon da dahil olmak üzere kortikosteroidler, kan şekerini arttırabilir, önceden var olan diyabeti kötüleştirebilir ve uzun süreli kortikosteroid tedavisi diabetes mellitus’a yatkınlaştırır.

Diabetes mellitus (veya diyabet aile öyküsü) olan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde ve hasta takibi gerektiğinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

### **Psikiyatrik Etkiler**

Hastalar ve/veya hasta yakınları, sistemik steroid tedavisi ile görülebilecek ciddi psikiyatrik advers reaksiyonlar konusunda uyarılmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.8). Semptomlar tedavinin başlangıcından sonra birkaç gün ila birkaç hafta içinde ortaya çıkabilirler. Riskler, yüksek doz/sistemik maruziyetle daha yüksek olabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5). Ancak doz seviyeleri reaksiyonun başlangıcı, tipi, şiddeti veya süresinin tahminine izin vermez. 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, endişe verici psikolojik belirtiler gelişirse 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 olan veya öyküsü bulunan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özellikle dikkat edilmesi gerekir. Bu bozukluklar depresif veya manik-depresif hastalığı ve önceki steroid psikozunu içerir.

### **Sinir Sistemi Etkileri**

Nöbet bozuklukları ve myastenia gravis hastalarında (Kas-iskelet Etkileri bölümünde miyopati tablosuna bakınız) sistemik kortikosteroidlerin kullanımı dikkate alındığında ve hastanın sık takibi gerektiğinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroid kullanan hastalarda, tipik olarak yüksek dozlarda uzun süreli kullanımda epidural lipomatoz rapor edilmiştir.

### **Oküler Etkiler**

Glokomlu veya ailede glokom öyküsü olan hastalarda ve oküler herpes simpleks olan (kornea perforasyonu riskinden dolayı) hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı özel dikkat gerektirir ve hastayı sık izlemek gereklidir.

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, posterior subkapsüler katarakt ve nükleer katarakt (özellikle çocuklarda), ekzoftalmus (gözün öne doğru ilerlemesi) veya göz içi basıncında artışa neden olabilir. Bu da optik sinirlere muhtemel hasar veren glokom ile sonuçlanabilir.

Glukokortikoidleri alan hastalarda ikincil fungal ve viral enfeksiyonlar da gelişebilir.

Kortikosteroid tedavisi, retina yırtılmasına yol açabilen santral seröz korioretinopati ile ilişkilendirilmiştir.

### **Kardiyak Olaylar**

Glukokortikoidlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki dislipidemi ve hipertansiyon gibi yan etkileri, yüksek dozlar ve uzun süreli kürler kullanılıyorsa, mevcut kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaları ek kardiyovasküler etkilere karşı predispoze edebilir. Buna göre, bu

hastalarda kortikosteroidler bilinçli olarak kullanılmalı ve gerekirse risk modifikasyonu ve ek kardiyak izlemeye dikkat edilmelidir. Düşük doz ve alternatif günlük tedavi kortikosteroid tedavisindeki komplikasyonların insidansını azaltabilir.

Sistemik kortikosteroidler konjestif kalp yetmezliği vakalarında dikkatli bir şekilde ve sadece kesinlikle gerekliyse kullanılmalıdır.

Yeni miyokard infarktüsli hastalarda (miyokard yırtılması bildirilmiş) sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özellikle dikkatli olunmalı ve hasta takibi gereklidir.

Steroidin neden olduğu elektrolit bozukluğu/potasyum kaybı nedeniyle digoksin gibi kardiyolojik ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

### **Vasküler Etkiler**

Aşağıdaki durumlara sahip hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özellikle dikkatli olunmalı ve hasta takibi gereklidir.

Hipertansiyon

Tromboflebite yatkınlık

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

### **Gastrointestinal Etkiler**

Kortikosteroidlerin yüksek dozu akut pankreatit yapabilir.

Aşağıdaki durumlara sahip hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özellikle dikkatli olunmalı ve hasta takibi gereklidir.

Peptik ülserasyon.

Taze bağırsak anastomozları.

Apse veya diğer piyogenik enfeksiyonlar.

Ülseratif kolit.

Divertikülit.

Glukokortikoid tedavi, perforasyon, obstrüksiyon veya pankreatit gibi gastrointestinal bozukluklarla ilişkili peritonit veya diğer bulgu ve semptomları maskeleyebilir. NSAİİ'lerle kombinasyon halinde, gastrointestinal ülser geliştirme riski artmaktadır.

### **Hepatobilier Etkiler**

Karaciğer yetmezliği olan veya sirozlu hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özellikle dikkatli olunmalı ve hasta takibi gereklidir.

Seyrek olarak hepatobilyer bozukluklar bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda, tedavinin kesilmesinden sonra geri döndürülebilirler. Bu nedenle uygun izleme gereklidir.

### **Kas-iskelet Etkileri**

Akut miyopatinin, çoğunlukla nöromusküler transmisyon (örneğin myastenia gravis) bozuklukları olan hastalarda veya nöromusküler bloke edici ilaçlar (örn., panküronyum) gibi antikolinerjiklerle tedavi gören hastalarda yüksek dozda kortikosteroid kullanımı ile rapor edildiği bildirilmiştir. Bu akut miyopati geneldir, oküler kasları ve solunum kaslarını içerebilir ve kuadriparezi ile sonuçlanabilir. Kreatin kinaz yüksekliği oluşabilir. Kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra klinik gelişme veya iyileşme haftalar ya da yıllar sürebilir.

Osteoporozlu hastalarda (menopoz sonrası kadınlar özellikle risk altındadır) sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özellikle dikkatli olunmalıdır ve sık hasta takibi gereklidir.

### **Renal ve Üriner Durumlar**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özellikle dikkatli olunmalıdır ve hasta takibi gereklidir.

### **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**

Sistemik kortikosteroidler endike değildir ve bu nedenle travmatik beyin hasarı tedavisi için kullanılmamalıdır, 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 nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

## 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.

## **Diğer**

İstenmeyen etkiler, minimum süre için en düşük etkili doz kullanılarak ve günlük gereksinimin tek bir sabah dozu olarak veya mümkünse alternatif günlerde tek bir sabah dozu olarak uygulanarak en aza indirilebilir. Hastalık aktivitesine karşı dozun uygun şekilde titre edilmesi için sık yapılan hasta incelemesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

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

Kobisistat içeren ürünler de dahil olmak üzere CYP3A inhibitörleri ile birlikte yapılan tedavinin, sistemik yan etki riskini artırması beklenmektedir. Fayda, sistemik kortikosteroid yan etkilerinin artmış riskinden daha ağır basmadıkça, sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından takip edilmesi gereken durumlarda, kombinasyondan kaçınılmalıdır (bakınız bölüm 4.5).

Kortikosteroidler ile birlikte aspirin ve non-steroidal anti-inflamatuar ajanlar dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Sistemik kortikosteroid uygulamasından sonra ölümcül olabilen feokromositoma krizi bildirilmiştir. Kortikosteroidler sadece uygun bir risk/fayda değerlendirmesi yapıldıktan sonra şüpheli veya tanımlanmış feokromositoma olan hastalara uygulanmalıdır.

*Pediyatrik popülasyon:* Kortikosteroidler bebeklik, çocukluk ve adolesan dönemde büyüme geriliğine yol açabilir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi alan bebek ve çocuklarda büyüme ve gelişme dikkatle izlenmelidir. Tedavi mümkün olan en kısa süre için minimum dozla sınırlandırılmalıdır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının minimum baskılanması ve büyüme geriliğinin en aza indirgenmesi için tedavi alternatif günlerde tek bir doz halinde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Uzun süre kortikosteroid tedavisi alan bebekler ve çocuklar, kafa içi basınç artışı nedeniyle özel risk altındadır.

Yüksek doz kortikosteroidler çocuklarda pankreatit oluşturabilir.

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

PRECORT'un içeriğinde 76,70 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) bulunur. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

PRECORT'un içeriğinde 18,91 mg sükroz bulunur. Nadir kalımsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Metilprednizolon bir sitokrom P450 enzim (CYP) substratıdır ve temel olarak CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir. CYP3A4, yetişkin insanlarda karaciğerdeki en bol CYP alt ailesinin baskın enzimidir. Hem endojen hem de sentetik kortikosteroidler için temel Faz I metabolik adımı olan steroidlerin 6 $\beta$ -hidroksilasyonunu katalize eder. Diğer birçok bileşik, bazılarının (ve diğer ilaçların yanı sıra) indüksiyon (upregülasyon) veya CYP3A4 enziminin inhibisyonu yoluyla glukokortikoid metabolizmasını değiştirdiği CYP3A4 substratlarıdır.

<b>İlaç Sınıfı veya Türü</b> <b>- İLAÇ VEYA ETKİN</b> <b>MADDE</b>	<b>Etkileşim</b>	<b>Etki</b>
Antibiyotik, Antitüberküloz - RİFAMPİN - RİFABUTİN	CYP3A4 İndükleyicileri	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİLERİ- CYP3A4 enzimini indükleyerek etkileşim: CYP3A4 aktivitesini indükleyen ilaçlar genelde hepatik klearensi artırır ve CYP3A4 için
Antikonvülsanlar - FENOBARBİTAL		

- FENİTOİN - PRİMİDON		substrat olan ilaçların plazma konsantrasyonunu azaltır. Birlikte uygulandıklarında istenen etkiye ulaşabilmek için metilprednizolon dozunun artırılması gerekebilir.
Antikonvülsan - KARBAMAZEPİN	CYP3A4 İndükleyicileri (ve substrat)	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİLERİ- yukarıdaki kutuya bakınız. CYP3A4 SUBSTRATLARI - Başka bir CYP3A4 substratının varlığında, metilprednizolonun hepatik klerensi, ilgili doz ayarlamaları ile etkilenebilir. İlaçlar birlikte uygulandıklarında oluşan advers etkiler tek başlarına iken kullanımlarından daha fazla olabilir.
Makrolid Antibakteriyel - TROLEANDOMİSİN	CYP3A4 İnhibitörü	CYP3A4 İNHİBİTÖRLERİ - CYP3A4 aktivitesini inhibe eden ilaçlar genelde hepatik klerensi azaltır ve metilprednizolon gibi CYP3A4 substratı olan ilaçların plazma konsantrasyonunu artırır. CYP3A4 inhibitörü varlığında, metilprednizolon dozunun steroid toksisitesini önlemek için ayarlanması gerekebilir.
- GREYFURT SUYU		
Kalsiyum Antagonisti - MİBEFRADİL		
Histamin H <sub>2</sub> reseptör Antagonisti - SİMETİDİN		
Antibakteriyel - İZONİYAZİD		Ek olarak, metilprednizolonun, asetilasyon oranını ve izoniazidin klirensini arttırmak için potansiyel bir etkisi vardır.
Antiemetik - APREPİTANT - FOSAPREPİTANT		CYP3A4 İNHİBİTÖRLERİ - yukarıdaki kutuya bakınız. CYP3A4 SUBSTRATLARI - Başka bir CYP3A4 substratının varlığında,
Antifungal		

- İTRAKONAZOL - KETOKONAZOL	CYP3A4 İnhibitörü (ve substrat)	metilprednizolonun hepatik klerensi, ilgili doz ayarlamaları ile etkilenebilir. İlaçlar birlikte uygulandıklarında oluşan advers etkiler tek başlarına iken kullanımlarından daha fazla olabilir.  (1) Metilprednizolon ve siklosporinin birlikte kullanımı ile metabolizma karşılıklı inhibe olabilir, ilaçlardan birinin veya her ikisinin de plazma konsantrasyonu artabilir. Bu sebeple ilaçlar birlikte uygulandıklarında oluşan advers etkiler tek başlarına iken kullanımlarından daha fazla olabilir.  (2) İndinavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörleri kortikosteroidlerin plazma konsantrasyonunu artırabilir.  (3) Kortikosteroidler HIV-proteaz inhibitörlerinin metabolizmasını indükleyerek plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.
Kalsiyum Kanal Blokörü - DİLTİAZEM		
Kontraseptifler (oral) - ETİNİLESTRADİOL / NORETİNDRON		
İmmunosüpresan - SİKLOSPORİN (1)		
Makrolid Antibakteriyel - KLARİTROMİSİN - ERİTROMİSİN		
Antiviraller - HIV-PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ (2) (3) Farmakokinetik geliştiriciler -KOBİSİSTAT	CYP3A4 Substratı	CYP3A4 SUBSTRATLARI - Başka bir CYP3A4 substratı valığında, metilprednizolonun hepatik klerensi ilgili dozaj ayarlamaları ile etkilenebilir. İlaçlar birlikte uygulandıklarında oluşan advers etkiler tek başlarına iken kullanımlarından daha fazla olabilir.
İmmunosüpresan - SİKLOFOFAMİD - TAKROLİMUS		

<p>NSAİİ'lar (nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar) (4) - yüksek doz ASPİRİN (5) (asetilsalisilik asit)</p>	<p>CYP3A4 aracılı olmayan etkiler</p>	<p>(4) Kortikosteroidler NSAİİ ile birlikte verildiğinde gastrointestinal kanama ve ülserasyon insidansında artış olabilir.</p> <p>(5) Metilprednizolon, salisilat serum seviyelerinin azalmasına yol açabilen yüksek doz aspirin klerensini artırabilir. Metilprednizolon tedavisinin kesilmesi, salisilat toksisitesinin artmasına neden olacak şekilde salisilat serum seviyelerinde artışa yol açabilir.</p>
<p>Antikolinerjikler (6) - NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER (7)</p>		<p>(6) Nöromüsküler bloke edici ilaçlar gibi antikolinerjiklerle birlikte kortikosteroidlerin yüksek dozda kullanımı ile akut miyopati bildirilmiştir. (Ek bilgi için bkz. Bölüm 4.4 Kas iskelet sistemi.)</p> <p>(7) Kortikosteroid alan hastalarda panküronyum ve veküronyumun nöromüsküler bloke edici etkilerinin antagonize olduğu bildirilmiştir. Bu etkileşim bütün yarışmalı nöromüsküler blokörlerle beklenebilir.</p>
<p>Antikolinesterazlar</p>		<p>Steroidler myastenia graviste antikolinesterazların etkilerini azaltabilir.</p>
<p>Anti-diyabetikler</p>		<p>Kortikosteroidler kan glikoz konsantrasyonlarını artırabileceğinden, anti-diyabetik</p>



		ajanların doz ayarlamaları gerekebilir.
Antikoagülanlar (oral)		Kumarin antikoagülanların etkinliği eşzamanlı kortikosteroid tedavisiyle artabilir ve spontan bir kanamayı önlemek için INR ve protrombin zamanının yakından izlenmesi gereklidir.
Potasyum tüketen ajanlar		Kortikosteroidler eşzamanlı olarak potasyum tüketen ajanlar (yani diüretikler) ile uygulandığında, hastalar hipokalemi gelişimi için yakından gözlenmelidir. Ayrıca, amfoterisin B, ksantanlar veya beta2 agonistleri ile kortikosteroidlerin birlikte kullanımıyla artan bir hipokalemi riski de vardır.
Aromataz inhibitörleri -AMİNOGLUTETİMİD		Aminoglutimid-indüklü adrenal supresyon, uzamış glukokortikoid tedavisinin neden olduğu endokrin değişiklikleri şiddetlendirebilir.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bazı vaka raporlarında, intrauterin araçlar kullanılan kadınlarda kortikosteroidlerle tedavi ile kontrasepsiyonun azaldığı bildirilmiştir.

##### Gebelik dönemi

Kortikosteroidlerin plasentayı geçme yeteneği bireysel ilaçlar arasında değişmektedir, ancak Metilprednizolon plasental bariyeri geçer. İnsanlarda, düşük doğum ağırlığı riski doza bağlı olarak görülür ve daha düşük kortikosteroid dozları uygulanarak en aza indirilebilir.

Kortikostreoidlerin gebe hayvanlara uygulanması yarık damak dahil ftal gelişim anomalilerine, rahim içi gelişimde geriliğe ve beynin büyüme ve gelişmesi üzerinde etkilere neden olabilir. Ancak 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. Hamilelik sırasında önemli miktarda kortikosteroid almış annelerden doğan bebekler dikkatle izlenmeli ve adrenal yetmezlik belirtileri açısından değerlendirilmelidir. Hipoadrenalizm, teorik olarak, kortikosteroidlere prenatal maruziyeti takiben yenidoğanda ortaya çıkabilir, ancak genellikle doğumdan sonra kendiliğinden düzelir ve nadiren klinik olarak önemlidir.

Metilprednizolon ile yeterli insan üreme çalışmaları yapılmadığından, bu ilaç, tüm ilaçlarda olduğu gibi, hamilelikte anne, embriyo, fetüs veya ocuk için fayda-risk oranının dikkatli bir Şekilde değerlendirilmesinden sonra kullanılmalıdır. Kortikosteroidler gerekli olduğunda, normal gebelikleri olan hastalar, gebe olmayan bir durumda oldukları gibi tedavi edilebilirler.

Hamilelik sırasında kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi gören annelerden doğan bebeklerde katarakt gözlenmiştir.

### **Laktasyon dönemi**

Metilprednizolon anne sütüne geçer. Günlük 40 mg'a kadar olan metilprednizolon kullanımı bebekte sistemik etkilere neden olmaz. Annelerin bebeklerinin bundan daha yüksek doz almaları, adrenal baskılama derecesine sahip olabilir. Bu tıbbi ürün, anne ve bebek için fayda-risk oranının dikkatli bir Şekilde değerlendirilmesinden sonra, emzirme sırasında kullanılmalıdır. Klinik nedenlerle yüksek dozlar gerekirse, bebeğin anne style birlikte metilprednizolon almasını önlemek için emzirmeden kaçınılmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilit**

Steroidler, bazı hastalarda sperm sayısında ve hareket yeteneğinde artışa veya azalmaya neden olabilir.

Kortikosteroidlerin hayvan çalışmalarında doğurganlığı bozduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

#### 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

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Sıklık†	İstenmeyen etkiler
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Enfeksiyon (klinik semptom ve bulguların baskılanması ile enfeksiyonların ciddiyeti ve hassasiyetinin artması dahil)
	Bilinmiyor	Fırsatçı enfeksiyon; uyuyan tüberkülozun tekrarlaması, Peritonit †
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Lökositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Aşırı duyarlılık Anafilaktik reaksiyon Anafilaktoid reaksiyon
Endokrin hastalıklar	Yaygın	Cushing benzeri etkiler
	Bilinmiyor	Hipopitüitarizm
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	Bilinmiyor	Kaposi sarkomu
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Sodyum retansiyonu; Sıvı retansiyonu
	Bilinmiyor	Metabolik asidoz, Hipokalemik alkaloz; Dislipidemi; Bozulmuş glikoz toleransı; insülin için artan gereksinimler (veya diyabetiklerde oral hipoglisemik ajanlar); Lipomatozis; Artan iştah (kilo artışı ile sonuçlanabilir); Epidural lipomatoz

<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	<b>Yaygın</b>	Affektif bozukluk (depresif ve öforik ruh hali dahil)
	<b>Bilinmiyor</b>	Psikotik bozukluk (Mani, Delüzyon, Halüsinasyon ve Şizofreni; Psikotik Davranış; Affektif bozukluk (Afekt labilite, Psikolojik bağımlılık, İntihar düşüncesi dahil); Mental bozukluk; Kişilik değişikliği; Konfüzyonel Durum; Anksiyete; Ruh Değişimi; Anormal Davranış; Uykusuzluk; Sinirlilik
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	<b>Bilinmiyor</b>	İntrakraniyal basınç artışı (Papilödem ile birlikte [Benign intrakraniyal hipertansiyon]); Nöbet; Amnezi; Bilişsel bozukluk; Baş dönmesi; Baş ağrısı
<b>Göz hastalıkları</b>	<b>Yaygın</b>	Katarakt
	<b>Bilinmiyor</b>	Glokom; Ekzoftalmus (gözün öne doğru ilerlemesi); Korneanın incelmeleri; Skleranın incelmeleri; Santral seröz korioretinopati
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>	<b>Bilinmiyor</b>	Vertigo
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	<b>Bilinmiyor</b>	Konjestif kalp yetmezliği (duyarlı hastalarda); Miyokard infarktüsü sonrası miyokardın yırtılması
<b>Vasküler hastalıklar</b>	<b>Yaygın</b>	Hipertansiyon
	<b>Bilinmiyor</b>	Hipotansiyon; Arteriyel emboli; Trombotik olaylar
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>	<b>Bilinmiyor</b>	Pulmoner emboli, Hıçkırık
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	<b>Yaygın</b>	Peptik ülser (olası peptik ülser perforasyonu ve peptik ülser kanaması ile birlikte)
	<b>Bilinmiyor</b>	İnjestinal perforasyon; Gastrik kanama; Pankreatit; Özofajitis ülseratif;

		Özofajit; Karın şişmesi; Karın ağrısı; İshal; Dispepsi; Mide bulantısı
<b>Hepatobiliyer hastalıklar</b>	<b>Bilinmiyor</b>	Karaciğer enzimlerinin artışı (ör. Alanin aminotransferaz artmıştır, aspartat aminotransferaz artmıştır)
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	<b>Yaygın</b>	Deri atrofisi; Akne
	<b>Bilinmiyor</b>	Anjioödem; Hirsutizm; Peteşi; Ekimoz; Eritem; Hiperhidroz; Ciltte damarlanma; Döküntü kaşıntı; Ürtiker; Telanjiyektazi
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	<b>Yaygın</b>	Kas zayıflığı; Büyüme geriliği
	<b>Bilinmiyor</b>	Kas ağrısı; Miyopati; Kas atrofisi; Osteoporoz; Osteonekroz; Patolojik kırık; Nöropatik artropati; Eklem ağrısı
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları:</b>	<b>Bilinmiyor</b>	Menstrüasyon düzensizliği
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	<b>Yaygın</b>	İyileşmenin gecikmesi
	<b>Bilinmiyor</b>	Periferik ödem, Yorgunluk; Halsizlik; Geri çekme semptomları- uzun süreli tedaviden sonra kortikosteroid dozunun çok hızlı bir şekilde azaltılması akut adrenal yetmezlik, hipotansiyon ve ölüme neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	<b>Bilinmiyor</b>	Skleroderma Renal Kriz**
<b>Araştırmalar</b>	<b>Yaygın</b>	Kandaki potasyum düzeyinde azalma
	<b>Bilinmiyor</b>	Artmış intraoküler basınç; Karbonhidrat toleransı; idrarda kalsiyum düzeyinin artması, kan alkalin fosfataz artışı; Kan üre miktarında artış; Deri testlerine tepkilerin bastırılması *
<b>Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar</b>	<b>Bilinmiyor</b>	Tendon rüptürü (özellikle Aşil tendonu); Spinal kompresyon kırığı

\* MedDRA PT değil

**\*\*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.

† Peritonit; perforasyon, obstrüksiyon veya pankreatit gibi bir gastrointestinal bozukluğun birincil belirtisi veya semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Hipotalamus-hipofiz-adrenal supresyon dahil olmak üzere kortikosteroid kullanımı ile ilişkili öngörülebilir istenmeyen yan etkilerin görülme sıklığı daha çok ilacın potensi, dozu, uygulama zamanı ve tedavi süresine bağlıdır (bakınız bölüm 4.4).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Metilprednizolon uygulanmasına birdenbire değil zamanla son verilmelidir. Belirgin olabilen herhangi bir yan etki tarafından üretilen semptomları hafifletmek için gerekli önlemler alınmalıdır. Doz aşımından sonraki iki yıl içerisinde ortaya çıkabilen başka bir travmada hastanın kortikosteroidlerle desteklenmesi gerekebilir.

Metilprednizolonun akut doz aşımının klinik sendromu bulunmamaktadır. Glukokortikoidlerle doz aşımında akut toksisite ve/veya ölüm seyrek olarak bildirilmiştir. Doz aşımında spesifik antidot bulunmamaktadır. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Metilprednizolon diyalize edilebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için kortikosteroidler, Glukokortikoidler

ATC Kodu: H02AB04

Metilprednizolon sentetik ve florsuz bir kortikosteroiddir. Metilprednizolonun antienflamatuar etkinliği, prednisolonunkinden daha güçlüdür. Vücutta su ve tuz tutulumunu indükleyici etkisi ise prednisolonunkinden daha azdır.

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 antienflamatuar etkinlikleri nedeniyle birçok organ sistemi bozukluklarında kullanılmaktadırlar.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Metilprednizolonun normal sağlıklı gönüllülerde oral uygulamayı takiben mutlak biyoyararlanımı genellikle yüksektir (%82-89). Metilprednizolon hızla absorbe olur ve 1,5-2,3 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

#### Dağılım:

Metilprednizolon dokulara geniş bir dağılım gösterir, kan-beyin engelini geçer ve süte atılır. Metilprednizolon insanlarda yaklaşık %77 oranında proteine bağlanır. Bağlanma transkörtin ile değil albumin ile gerçekleşir.

#### Biyotransformasyon:

Metilprednizolon başlıca karaciğerde metabolize olur, metabolitleri (11-keto ve 20-hidroksi bileşenleri) hormonal olarak inaktiftir.

#### Eliminasyon:

Metilprednizolon başlıca böbreklerden atılmaktadır (10 saat içerisinde verilen dozun yaklaşık %85'i idrarda, %10'u da feçeste görülmektedir.). Metilprednizolonun oral alımından sonra %10'dan daha azı değişmeden atılmaktadır. Toplam metilprednizolonun ortalama eliminasyon yarı ömrü 1,8-5,2 saattir.

### Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Metilprednizolonun farmakokinetiği uygulama yolundan bağımsız olarak doğrusaldır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Metilprednizolonun inaktivasyonu böbrek fonksiyonu bozukluğu ile etkilenmemektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Konvansiyonel güvenlik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarına dayanarak, beklenmedik bir tehlike belirlenmemiştir. Tekrarlanan doz çalışmalarında görülen toksisiteler, ekzojen adrenokortikal steroidlere sürekli maruz kalındığında ortaya çıkması beklenenlerdir.

Mutajenik potansiyel:

Metilprednizolon, genotoksisite için resmi olarak değerlendirilmemiştir. Metilprednizolonun yapısal olarak ilişkili analogları kullanılarak yapılan çalışmalar, bakteriler ve memeli hücrelerinde sınırlı çalışmalarda genetik ve kromozom mutasyonları için bir potansiyel kanıt göstermemiştir.

Kanserojen potansiyel:

Metilprednizolon, kemirgen karsinogenesisite çalışmalarında resmi olarak değerlendirilmemiştir. Farelerde ve sıçanlarda karsinogenesisite için test edilen diğer glukokortikoidler ile değişken sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, yayınlanan veriler, budesonid, prednizolon ve triamsinolon asetonid içeren çeşitli ilgili glukokortikoidlerin içme suyunda erkek sıçanlara oral uygulandıktan sonra hepatosellüler adenom ve karsinomların insidansını artırabildiğini göstermektedir. Bu tümörijenik etkiler, mg/m<sup>2</sup> bazında tipik klinik dozlardan daha az olan dozlarda ortaya çıkmıştır. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi:

Hayvan fertilité çalışmalarında metilprednizolon değerlendirilmemiştir. Kortikosteron uygulanan erkek sıçanlarda fertilité üzerine olumsuz etkiler gözlemlenmiştir ve geri dönüşümlüdür. Prostat ve seminal veziküllerde azalan ağırlıklar ve mikroskopik değişiklikler gözlemlenmiştir. İmplantasyonların sayısı ve canlı fetüsler azalmış ve iyileşme periyodunun sonunda çiftleşme sonrasında bu etkiler ortadan kalkmıştır.



Hamilelik sırasında tedavi edilen farelerin yavrularında, tipik olarak insanlarda oral tedavi için kullanılanlara benzer dozlarda metilprednizolon ile artan bir sıklıkta yarı damak görülmüştür.

İnsanlarda oral tedavi için kullanılanlara benzer bir dozda metilprednizolon ile tedavi edilen gebe sıçanların yavrularında artmış kardiyovasküler defekt sıklığı ve azalmış vücut ağırlığı gözlemlenmiştir, ancak anneler için zehirlidir. Buna karşılık, başka bir çalışmada insanlarda tipik olarak kullanılan veya oral terapinin <1-18 katı dozlarda sıçanlarda teratojenik etki görülmemiştir. İnsanlarda kullanılan dozlardan daha düşük dozlarda metilprednizolon ile tedavi edilen hamile tavşanların yavrularında yüksek fetal ölüm sıklığı ve çeşitli merkezi sinir sistemi ve iskelet anomalileri bildirilmiştir. Bu bulguların gebelikte metilprednizolon ile tedavi edilen annelerden doğan bebeklerde malformasyon riski ile ilişkisi bilinmemektedir. Bildirilen teratojenik etkilerin güvenlik sınırları bilinmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Mısır nişastası

Parafin likit

Sükroz

Kalsiyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, PVC/Aluminyum folyo blisterler ambalajlarda, 20 tablet.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar/İstanbul

Tel: 0212 410 3950

Faks: 0212 447 6165

E-posta: [info@kocakfarma.com](mailto:info@kocakfarma.com)

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2014/30

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 27.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-