

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRECORT-LİYO 250 mg I.M./I.V. enjeksiyon için liyofilize toz içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul, 188,5 mg metilprednisolona eşdeğer 250 mg metilprednisolon sodyum süksinat içerir.

Çözücü ampul; 4 ml enjeksiyonluk su içerir.

Yardımcı madde(ler):

Dibazik sodyum fosfat anhidr.....7 mg

Monobazik sodyum fosfat anhidr.....3,2 mg

Sodyum klorür2 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için liyofilize toz içeren ampul

Beyaz renkte, liyofilize kek

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PRECORT-LİYO hızlı ve kuvvetli kortikosteroid etkisi gereken aşağıdaki şu gibi durumların tedavisinde endikedir:

Alerjik reaksiyonlar:

Astım, atopik dermatit, kontakt dermatit, serum hastalığı, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, transfüzyon reaksiyonlarında geleneksel tedavinin yeterli olmadığı şiddetli veya inkapasite eden alerjik durumları kontrol altına almak için kullanılır.

Deri hastalıkları:

Büllöz dermatitis herpetiformis, ekzfoliyatif eritroderma, mikozis fungoides, pemfigus, ciddi eritema multiforme (Stevens-Johnson sendromu).

Endokrin hastalıkları:

Primer veya sekonder adrenokortikal yetmezlik (tercih edilen ilaç hidrokortizon veya kortizondur) mineralortikoidler ile birlikte kullanılabilirler; bebeklikte mineralokortikoid takviyesi özel önem taşır), konjenital adrenal hiperplazi, kanserle ilişkili hiperkalsemi, nonsüpuratif tiroidit.

Gastrointestinal hastalıklar:

Hastanın, rejjyonel enterit (sistemik tedavi) ve ülseratif kolit (sistemik tedavi)'te hastalığın kritik bir dönemini atlatabilmesi için.

Hematolojik hastalıklar:

Edinilmiş (otoimmün) hemolitik anemi, konjenital (eritroid) hipoplastik anemi (Diamond-Blackfan anemi), erişkinlerde idiyopatik trombositopenik purpura (sadece intravenöz uygulanır; intramüsküler uygulama kontraendikedir), saf kırmızı hücre aplazisi, seçilmiş sekonder trombositopeni vakaları.

Neoplastik hastalıklar:

Lösemi ve lenfomaların palyatif tedavisi için kullanılır.

Sinir sistemi hastalıkları:

Multipl sklerozun akut alevlenmeleri; birincil veya metastatik beyin tümörü veya kraniyotomi ile ilişkili serebral ödem durumlarında kullanılır.

Oftalmik hastalıklar:

Topikal kortikosteroidlere yanıt vermeyen sempatik oftalmi, üveit ve oküler inflamatuvar durumlar.

Böbrek hastalıkları:

İdiyopatik nefrotik sendromda veya lupus eritematozusta kaynaklanan proteinürinin diürezini veya remisyonunu indüklemek için kullanılır.

Solunum sistemi hastalıkları:

Uygun antitüberküloz kemoterapi ile kullanıldığında idiyopatik eozinofilik pnömoniler, semptomatik sarkoidoz, berilyoz, fulminan veya dissemine akciğer tüberkülozu için kullanılır.

Romatizmal bozukluklar: Akut gut artritinde kısa süreli uygulama için (hastayı akut bir atak veya alevlenmeyi atlatmak için) yardımcı tedavi olarak; akut romatizmal kardit; ankilozan spondilit; psoriatik artrit; juvenil romatoid artrit dahil romatoid artrit (seçilmiş vakalar düşük doz idame tedavisi gerektirebilir). Dermatomiyozit, temporal arterit, polimiyozit ve sistemik lupus eritematozuz tedavisinde kullanılır.

Diğerleri: Nörolojik veya miyokardiyal tutulumlu trişinoz, uygun antitüberküloz kemoterapi ile birlikte kullanıldığında subaraknoid bloklı ya da yaklaşan bloklı tüberküloz menenjit.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Metilprednizolonun yüksek intravenöz dozlarının **(10 dakikadan kısa bir süre içinde uygulanan 0,5 gramdan fazla)** hızlı uygulanmasını takiben kardiyak aritmiler ve/veya kardiyak arrest raporları vardır. Yüksek dozlarda metilprednizolon sodyum süksinat uygulaması sırasında veya sonrasında bradikardi bildirilmiştir ve infüzyonun hızı veya süresi ile ilgisi olmayabilir. Yüksek dozda tedavi istendiğinde, önerilen PRECORT LİYO dozu, **en az 30 dakikada intravenöz olarak** uygulanan 30 mg/kg'dır. Bu doz 48 saat boyunca her 4 ila 6 saatte bir tekrarlanabilir.

Genel olarak, yüksek doz kortikosteroid tedavisine yalnızca hastanın durumu stabilize olana kadar devam edilmelidir; genellikle 48 ila 72 saati geçmez.

Diğer endikasyonlarda, başlangıç dozu, tedavi edilen spesifik hastalık varlığına bağlı olarak 10 ila 40 mg metilprednizolon arasında değişecektir. Bununla birlikte, bazı karşı konulamaz, akut, yaşamı tehdit eden durumlarda, olağan dozları aşan dozlardaki uygulamalar haklı olabilir ve oral dozların katları şeklinde olabilir.

Dozaj gereksinimlerinin değişken olduğu ve tedavi edilen hastalığa ve hastanın yanıtına göre bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Olumlu bir yanıt kaydedildikten sonra, uygun idame dozu, yeterli bir klinik yanıt sürdürecektir en düşük doza ulaşılan kadar, uygun zaman

aralıklarında başlangıç ilaç dozu küçük artışlarla azaltılarak belirlenmelidir. Doz ayarlamasını gerekli kılan durumlar, hastalık sürecindeki remisyonlara veya alevlenmelere sekonder klinik durumdaki değişiklikler, hastanın bireysel ilaç yanıtı ve hastanın tedavi altındaki hastalık varlığıyla doğrudan ilişkili olmayan stresli durumlara maruz kalmasının etkisidir. Bu son durumda, hastanın durumuna uygun bir süre boyunca kortikosteroid dozunun arttırılması gerekebilir. Uzun süreli tedaviden sonra ilaç kesilecekse, aniden değil kademeli olarak kesilmesi önerilir.

İlaç birkaç günden fazla uygulandığında doz kademeli olarak azaltılmalı veya kesilmelidir. Kronik bir durumda bir spontan remisyon dönemi meydana gelirse, tedavi kesilmelidir. Uzun süreli tedavi sırasında düzenli aralıklarla idrar tahlili, yemekten iki saat sonra kan şekeri, kan basıncının ve vücut ağırlığının belirlenmesi ve göğüs röntgeni gibi rutin laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Ülser öyküsü veya belirgin dispepsisi olan hastalarda üst GI röntgenleri istenir.

Multipl sklerozun akut alevlenmelerinin tedavisinde, bir hafta boyunca günlük 160 mg metilprednizolon ve ardından 1 ay boyunca gün aşırı 64 mg dozlarının etkili olduğu gösterilmiştir.

Uygulama şekli:

Liyofilize tozu 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

PRECORT-LİYO böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrol altında tutularak kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda, metilprednizolonun başlangıç dozu, tedavi edilen spesifik hastalık varlığına bağlı olarak değişebilir. Başlangıç dozlarının aralığı, üçe veya dörde bölünmüş dozlar halinde (3,2 ila 48 mg/m²bsa/gün) 0,11 ila 1,6 mg/kg/gündür.

Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI), astımı inhale kortikosteroidler ve uzun etkili bronkodilatörler ile kontrol altına alınamayan pediatrik hastalarda sistemik prednizon, prednizolon veya metilprednizolon için tek veya bölünmüş dozlar halinde 1-2 mg/kg/gün dozunu önermektedir. Ayrıca kısa süreli veya "burst" tedavisinin, hasta kişisel en iyi değerinin %80'ine ulaşana kadar veya semptomlar düzelene kadar devam etmesi önerilir. Bu genellikle 3 ila 10 günlük tedavi gerektirir, ancak daha uzun sürebilir. İyileşmeden sonra dozu azaltmanın nüksetmeyi önleyeceğine dair bir kanıt yoktur.

Doz, bebekler ve çocuklar için azaltılabilir, ancak yaş veya beden ölçüsünden çok, durumun ciddiyeti ve hastanın yanıtına göre yönetilmelidir. 24 saatte bir kg başına 0,5 mg'dan az olmamalıdır.

İlaç birkaç günden fazla uygulandığında doz kademeli olarak azaltılmalı veya kesilmelidir. Kronik bir durumda bir spontan remisyon dönemi meydana gelirse, tedavi kesilmelidir. Ülser öyküsü veya belirgin dispepsisi olan hastalarda üst GI röntgenleri istenir.

Multipl sklerozun akut alevlenmelerinin tedavisinde, bir hafta boyunca günlük 160 mg metilprednizolon ve ardından 1 ay boyunca gün aşırı 64 mg dozlarının etkili olduğu gösterilmiştir.

Geriatrik popülasyon:

PRECORT-LİYO öncelikle akut kısa süreli durumlarda kullanılır. Yaşlılarda doz değişikliğinin gerekli olduğunu gösteren hiçbir bilgi yoktur. Ancak yaşlı hastaların tedavisi, kortikosteroidlerin yaşlılıkta sık görülen yan etkilerinin daha ciddi sonuçları akılda tutularak planlanmalı ve yakın klinik gözlem gereklidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metilprednisolona, veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Belirli bir antienfektif tedavi uygulanmadıkça sistemik fungal enfeksiyonu olan hastalarda, sıtmadaki beyin ödeminde,
- İntratekal uygulanması kontrendikedir.
- Canlı veya canlı zayıflatılmış aşıların uygulanması, immünosupresif dozlarda kortikosteroid alan hastalarda kontrendikedir.

Kas içi kortikosteroid preparatlar, idiyopatik trombositopenik purpura için kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İmmünosüpresan Etkiler/Enfeksiyonlara Artırılmış Duyarlılık

Kortikosteroidler enfeksiyona 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 arttırır. Klinik görünüm, sıklıkla atipik olabilir ve tanı konulmadan önce ileri bir evreye ulaşabilir.

Bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanan hastalar, sağlıklı bireylere göre enfeksiyonlara daha duyarlıdırlar. 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 kaçınmalı, temas gerçekleşir ise acil tıbbi yardım istemelidirler. Temasta bulunan kişilere Varicella zoster immünglobulini (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.

Benzer şekilde, kortikosteroidler, sıklıkla şiddetli enterokolit ve potansiyel olarak ölümcül gram-negatif septisemi ile birlikte, yaygın larva migrasyonu ile yaygınlaşan Strongyloides hiperenfeksiyonuna 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 aşılar karşı antikor cevabı azaltılabilir.

Aktif tüberkülozda kortikosteroid kullanımı sadece fulminan veya diseminan 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 etkileri bildiren erken çalışmalarla tartışmıştır. Bir klinik çalışmadan elde edilen veriler, septik şokta metilprednisolon'un etkinliğini ortaya koymuştur. Bu da yüksek serum düzeyleri ile çalışmaya giren ya da tedaviden sonra ikincil bir enfeksiyon gelişen hastalarda daha yüksek bir mortalite olduğunu ortaya koymuştur. Daha yakın zamanlarda, tamamlayıcı kortikosteroidlerin, adrenal yetmezlik gösteren yerleşik 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 süreli kürlerinin (5-11 gün) özellikle vazopresöre bağlı septik şoku olan hastalarda mortaliteyi azaltabileceğini düşündürmektedir.

Bağışıklık Sistemi Etkileri

Alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Parenteral metilprednisolon tedavisinden sonra seyrek olarak cilt reaksiyonları ve anafilaktik / anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. İlaç kullanan doktorlar böyle bir olasılıkla başa çıkmaya hazır olmalıdır. Özellikle hastanın ilaç alerjisi geçmişi olduğunda, 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 gereklidir.

Uzun süreli olarak uygulanan kortikosteroidlerin farmakolojik dozları hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) baskılanmaya (ikincil adrenokortikal yetmezlik) neden olabilir. Oluşan adrenokortikal yetmezliğin derecesi ve süresi hastalar arasında değişkendir ve doz, sıklık, uygulama süresi ve glukokortikoid tedavisinin süresine bağlıdır. Bu etki alternatif gün terapisi kullanılarak en aza indirilebilir.

Ek olarak, glukokortikoidler aniden kesilirse ölümcül bir sonuca yol açan akut adrenal yetmezlik ortaya çıkabilir.

Sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozlarından (yaklaşık 6 mg metilprednisolon) daha yüksek dozlarını 3 haftadan uzun süre kullanan hastalarda, ilacın aniden kesilmemesi gerekir.

İlaç kaynaklı ikincil adrenokortikal yetmezlik, dozun kademeli olarak azaltılmasıyla en aza indirilebilir. Doz azaltımı, sistemik kortikosteroid dozunun azaltılması ile hastalığın muhtemel nüks etmesine büyük ölçüde bağlı olarak gerçekleştirilir. İlacın kesilmesi sırasında hastalık aktivitesinin klinik değerlendirmesi gerekebilir. Eğer hastalık, sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi ile nüks etmiyorsa, fakat hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) supresyonu hakkında şüphe varsa, sistemik kortikosteroid dozu hızla fizyolojik dozlara düşürülebilir. Günlük 6 mg metilprednisolon dozuna erişildiğinde, HPA aksın düzelmesine izin vermek için dozun azaltılması yavaşlatılmalıdır.

3 haftaya kadar sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda, eğer hastalığın nüks etmesi muhtemel değilse 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 almakta olan hastalar.

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

Bu tip göreceli yetmezlik, tedavinin kesilmesinden sonra aylarca sürebilir; bu nedenle, bu dönemde ortaya çıkan stres durumunda, hormon tedavisi yeniden yapılmalıdır.

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.

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

Metabolizma ve Beslenme

Diabetes mellitus (veya diyabet aile öyküsü) olan hastalarda sık sık hasta takibi gereklidir.

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

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.

Şiddetli affektif bozuklukları (özellikle önceki steroid psikoza) olan veya daha önce geçmişı olan hastalarda sık aralıklarla takip gereklidir.

Sinir Sistemi Etkileri

Nöbet bozuklukları olan hastalarda kortikosteroidler dikkatli kullanılmalıdır. Epilepsi hastalarında sık aralıklarla hasta takibi gereklidir.

Miyastenia gravisli hastalarda kortikosteroidler dikkatli kullanılmalıdır. (Ayrıca Kas-iskelet Etkileri bölümünde miyopati tablosuna bakınız). Miyastenia gravisli hastalarda sık aralıklarla hasta takibi gereklidir.

İntratekal/epidural uygulama yollarıyla ilişkili ciddi tıbbi olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tipik olarak yüksek dozlarda uzun süre kortikosteroid kullanan hastalarda 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), ekzoftalmi 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 Etkiler

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.

Metilprednisolon'un (10 dakikadan daha kısa bir süre boyunca uygulanan 500 mg'dan daha yüksek) yüksek dozlarının hızlı intravenöz uygulanması ile ilişkili kardiyak aritmiler ve/veya dolaşım sistemi çökmesi ve/veya kalp durması oluştuğunu gösteren birkaç rapor bulunmaktadır. Bradikardi, metilprednisolon sodyum süksinatın yüksek dozlarının uygulanması sırasında veya sonrasında bildirilmiştir ve infüzyon hızı ve süresiyle ilişkili olmayabilir.

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

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

Konjestif kalp yetmezliği veya yeni miyokard infarktüsü (miyokard rüptürü bildirilmiştir) geçiren hastalarda sık aralıklarla hasta takibi gereklidir.

Vasküler Etkiler

Steroidler, hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sık aralıklarla hasta takibi gereklidir.

Venöz tromboembolizm dahil trombozun kortikosteroidlerle oluştuğu bildirilmiştir. Sonuç olarak kortikosteroidler, tromboembolik hastalıklara yatkın veya ön planda olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal Etkiler

Kortikosteroidlerin yüksek dozu akut pankreatit yapabilir.

Tedavi sırasında karşılaşılan peptik ülserlerden kortikosteroidlerin sorumlu olup olmadığı konusunda evrensel bir anlaşma yoktur. Bununla birlikte, glukokortikoid tedavisi, peptik ülser semptomlarını maskeleyebilir. Böylece perforasyon veya hemoraji, önemli bir ağrı olmadan ortaya çıkabilir. Glukokortikoid tedavisi, perforasyon, obstrüksiyon veya pankreatit gibi gastrointestinal bozukluklarla ilişkili peritonit veya diğer bulgu ve semptomları maskeleyebilir.

NSAİİ'lerle kombinasyon halinde, gastrointestinal ülser gelişme riski artmaktadır.

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

Ülseratif kolit.

Perforasyon, apse veya diğer piyogenik enfeksiyonlar.

Divertikülit.

Taze bağırsak anastomozları.

Peptik ülserasyon.

Hepatobilier Etkiler

Akut hepatit veya karaciğer enzim artışı dahil olmak üzere ilaç kaynaklı karaciğer hasarı, siklik atımlı IV metilprednisolondan (genellikle başlangıç dozunda ≥ 1 g/gün) kaynaklanabilir. Seyrek olarak hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Başlangıç zamanı birkaç hafta veya daha uzun olabilir. Bu vakaların çoğunda, tedavinin geri çekilmesinden sonra geri döndürülebilirler. Bu nedenle uygun izleme gereklidir.

Kas-iskelet Etkileri

Miyastenia gravis veya osteoporozlu hastalarda (post-menopozal kadınlar özellikle risk altında) sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özellikle dikkatli olunmalıdır ve hasta takibi gereklidir.

Osteoporoz, glukokortikoidlerin yüksek dozlarda uzun süreli kullanımıyla ilişkili yaygın fakat seyrek görülen bir yan etkisidir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Sistemik sklerozlu hastalarda dikkatli olunmalıdır, çünkü metilprednizolon da dahil olmak üzere kortikosteroidlerle birlikte skleroderma renal kriz insidansı artmıştır. Bu nedenle kan basıncı ve böbrek fonksiyonu (s-kreatinin) rutin olarak kontrol edilmelidir. Böbrek krizinden şüphelenildiğinde, kan basıncı dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir.

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

Araştırmalar

Ortalama ve yüksek dozlarda hidrokortizon veya kortizon, kan basıncının yükselmesine, tuz ve su tutulmasına ve artmış potasyum atılımına neden olabilir. Bu etkilerin, yüksek dozlarda kullanıldığında, sentetik türevlerle ortaya çıkma olasılığı daha düşüktür. Diyet tuzu kısıtlaması ve potasyum takviyesi gerekli olabilir. Tüm kortikosteroidler kalsiyum atılımını artırır.

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

Glukokortikoidlerle yapılan tedavinin komplikasyonları dozun büyüklüğüne ve tedavi süresine bağlı olduğundan, her bir vakada günlük veya aralıklı tedavinin uygulanıp uygulanmayacağına dair tedavi doz ve süresi konusunda bir risk/fayda kararı verilmelidir.

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, kombinasyon tedavisinden kaçınılmalıdır (bakınız bölüm 4.5).

Tedavi altındaki durumun kontrol altına alınması için mümkün olan en düşük kortikosteroid dozu kullanılmalıdır ve dozun azaltılması mümkün olduğunda azaltma kademeli olmalıdır.

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 feokromasitoma olan hastalara uygulanmalıdır.

Pazarlama sonrası raporlarda, hematolojik maligniteler ve solid tümörler de dahil olmak üzere maligniteleri olan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde kullanımını takiben tümör lizis sendromu (TLS) rapor edilmiştir. Proliferatif hızı yüksek, tümör yükü yüksek, sitotoksik ajanlara duyarlılığı yüksek tümörleri olan hastalar gibi TLS riski yüksek olan hastalar yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Uzamış kortikosteroid tedavisi alan bebek ve çocuklarda büyüme ve gelişme dikkatle izlenmelidir.

Uzun süreli, günlük, bölünmüş doz glukokortikoid tedavisi alan çocuklarda büyüme baskılanabilir ve bu türden bir rejimin kullanımı en acil endikasyonlarla sınırlandırılmalıdır. Gün aşırı glukokortikoid tedavisi genellikle bu yan etkiyi önler veya en aza indirir.

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

Yüksek doz kortikosteroidler çocuklarda pankreatit oluşturabilir.

Prematüre doğan bebeklere metilprednizolon uygulanmasından sonra hipertrofik kardiyomiyopati gelişebilir, bu nedenle kalp fonksiyonu ve yapısının uygun tanısal değerlendirmesi ve izlenmesi yapılmalıdır.

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

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 6β-hidroksilasyonunu katalize eder. Diğer birçok bileşik, bazıları (ve

diğer ilaçların yanı sıra) indüksiyon (upregölasyon) veya CYP3A4 enziminin inhibisyonu yoluyla glukokortikoid metabolizmasını değiştiren CYP3A4 substratlarıdır.

CYP3A4 İNHİBİTÖRLERİ - CYP3A4 aktivitesini inhibe eden ilaçlar genellikle hepatik klerensi azaltır ve metilprednisolon gibi CYP3A4 substrat ilaçların plazma konsantrasyonunu artırır. CYP3A4 inhibitörü varlığında, metilprednisolon dozunun steroid toksisitesini önlemek için ayarlanması gerekebilir.

CYP3A4 İNDÜKLERLERİ - CYP3A4 aktivitesini indükleyen ilaçlar genelde hepatik klerensi artırır ve CYP3A4 için substrat olan ilaçların plazma konsantrasyonunu azaltır. Birlikte uygulandıklarında istenen etkiye ulaşabilmek için metilprednisolon dozunun artırılması gerekebilir.

CYP3A4 SUBSTRATLARI - Başka bir CYP3A4 substratının varlığında, metilprednisolonun hepatik klerensi, ilgili doz ayarlamaları ile etkilenebilir. İlaçların birlikte uygulandıklarında oluşan advers etkiler tek başlarına iken kullanımlarından daha fazla olabilir.

CYP3A4-ARACILI OLMAYAN ETKİLER - Metilprednisolon ile ortaya çıkan diğer etkileşimler ve etkiler aşağıda Tablo 1'de açıklanmıştır.

Tablo 1, metilprednisolon ile en yaygın ve/veya klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerinin veya etkilerinin bir listesini ve açıklamalarını sunmaktadır.

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

İlaç Sınıfı veya Türü - İLAÇ VEYA ETKİN MADDE	Etkileşim	Etki
Makrolid Antibakteriyel - TROLEANDOMİSİN Antibakteriyel - İZONİYAZİD - GREYFURT SUYU	CYP3A4 İNHİBİTÖRÜ	CYP3A4 İNHİBİTÖRÜ. Metilprednisolonun plazma konsantrasyonunda bir artış meydana gelebilir. Metilprednisolon dozunun steroid toksisitesini önlemek için titre edilmesi gerekebilir.

		Ek olarak, metilprednisolonun, İzonyazidin asetilasyon oranını ve klirensini arttırmak için potansiyel bir etkisi vardır.
Antibiyotik, Antitüberküloz - RİFAMPİN Antikonvülsanlar - FENOBARBİTAL - FENİTOİN	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİSİ	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİSİ Metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda bir azalma meydana gelebilir. Birlikte uygulandıklarında istenen etkiye ulaşabilmek için metilprednisolon dozunun arttırılması gerekebilir.
Antiemetik - APREPİTANT - FOSAPREPİTANT Antifungal - İTRAKONAZOL - KETOKONAZOL Antiviraller - HIV-PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ Farmakokinetik geliştiriciler -KOBİSİSTAT Kalsiyum Kanal Blokörü - DİLTİAZEM	CYP3A4 İNHİBİTÖRLERİ (ve SUBSTRATLAR)	CYP3A4 İNHİBİTÖRLERİ (ve SUBSTRATLAR) Metilprednizolonun hepatik klerensi inhibe edilebilir veya indüklenebilir, bu da metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda bir artış veya azalmaya neden olur. İlgili bir dozaj ayarlaması gerekli olabilir. Her iki ilacın kullanımı ile ilişkili advers olayların uygulama ile ortaya çıkması daha olası olabilir. 1) İndinavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörleri kortikosteroidlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. 2) Kortikosteroidler, düşük plazma

Kontraseptifler (oral) - ETİNİLESTRADİOL / NORETİSTERON İmmunosüpresan - SİKLOSPORİN Makrolid Antibakteriyel - KLARİTROMİSİN - ERİTROMİSİN		konsantrasyonlarına neden olacak şekilde HIV proteaz inhibitörlerinin metabolizmasını indükleyebilir. Siklosporin (1) Metilprednisolon 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) Aynı zamanda metilprednisolon ve siklosporin kullanımı ile konvülsiyonlar bildirilmiştir.
Antikonvülsan - KARBAMAZEPİN	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİSİ (ve SUBSTRAT)	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİSİ (ve SUBSTRAT) Metilprednizolonun hepatik klerensi inhibe edilebilir veya indüklenebilir, bu da metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda bir artış veya azalmaya neden olur. İlgili bir dozaj ayarlaması gerekli olabilir. Her iki ilacın kullanımı ile ilişkili advers olayların uygulama ile ortaya çıkması daha olası olabilir.
İmmunosüpresan - SİKLOFOFAMİD - TAKROLİMUS	CYP3A4 SUBSTRATLARI	CYP3A4 SUBSTRATLARI Metilprednizolon hepatik klerensi inhibe edilebilir veya indüklenebilir, bu da metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda bir artış veya

		azalmaya neden olur. İlgili bir dozaj ayarlaması gerekli olabilir. Her iki ilacın kullanımı ile ilişkili advers olayların uygulama ile ortaya çıkması daha olası olabilir.
Antikoagülanlar (oral)	CYP3A4-Aracılı Olmayan Etkiler	Metilprednizolonun oral antikoagülanlar üzerindeki etkisi değişkendir. Kortikosteroidlerle eşzamanlı olarak verildiğinde antikoagülanların azalmış etkileri bildirilmiştir. Bu nedenle, istenen antikoagülan etkilerini korumak için koagülasyon indeksleri izlenmelidir.
Antikolinerjikler - NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER		Kortikosteroidler antikolinerjiklerin etkisini etkileyebilir. (1) 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.) (2) Kortikosteroid alan hastalarda panküronyum ve veküronyumun nöromüsküler bloke edici etkilerinin antagonize olduğu bildirilmiştir. Bu etkileşim bütün yarışmalı nöromüsküler blokörlerle beklenebilir.
Antikolinesterazlar		Steroidler myastenia graviste antikolinesterazların etkilerini azaltabilir.
Anti-diyabetikler		Kortikosteroidler kan glikoz konsantrasyonlarını artırabileceğinden,

		anti-diyabetik ajanların doz ayarlamaları gerekebilir.
Aromataz inhibitörleri -AMİNOGLUTİMİD		Aminoglutimid-indüklü adrenal supresyon, uzamış glukokortikoid tedavisinin neden olduğu endokrin değişiklikleri şiddetlendirebilir.
NSAİİ'lar (non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar) - yüksek doz ASPIRİN (asetilsalisilik asit)		(1) Kortikosteroidler NSAİİ ile birlikte verildiğinde gastrointestinal kanama ve ülserasyon insidansında artış olabilir. (2) Metilprednisolon, salisilat serum seviyelerinin azalmasına yol açabilen yüksek doz aspirin klirensini artırabilir. Metilprednisolon tedavisinin kesilmesi, salisilat toksisitesinin artmasına neden olacak şekilde salisilat serum seviyelerinde artışa yol açabilir.
Potasyum tüketen ajanlar		Kortikosteroidler eşzamanlı olarak potasyum tüketen ajanlar (yani diüretikler) ile uygulandığında, hastalar hipokalemi gelişimi için yakından gözlenmelidir. Kortikosteroidler diüretiklerin diüretik etkisini antagonize eder. Ayrıca, amfoterisin B, ksantanlar veya beta2 agonistleri ile kortikosteroidlerin birlikte kullanımıyla artan bir hipokalemi riski de vardır.

Kortikosteroidler tüm antihipertansiflerin hipotansif etkisini antagonize eder.

Kortikosteroidler kardiyak glikozitler ile verildiğinde hipokalemi riskinde artış vardır.

Kortikosteroidlerin etkileri mifepristondan 3-4 gün sonra azaltılabilir.

Geçimsizlikler

Geçimsizlik ve stabilite problemlerinden kaçınmak için, metilprednisolon sodyum süksinatın IV uygulama yolu ile verilen diğer bileşiklerden ayrı olarak uygulanması tavsiye edilir. Metilprednisolon sodyum süksinat ile çözelti içinde fiziksel olarak uyumsuz olan ilaçlar arasında allopurinol sodyum, doksapram hidroklorür, tigesiklin, diltiazem hidroklorür, kalsiyum glukonat, vekuronyum bromür, rokuronyum bromür, sisatrakuryum besilat, glikopiroilat ve propofol yer alır. (Ek bilgi için bölüm 6.2'ye bakınız.)

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bazı vaka raporlarında, rahim içi araç kullanan kadınlarda kortikosteroidlerle tedavi ile kontrasepsiyonun azaldığı bildirilmiştir.

Gebelik dönemi

Kortikosteroidlerin plasentayı geçme yeteneği bireysel ilaçlar arasında değişmektedir, ancak Metilprednisolon plasental bariyeri geçer.

Kortikostreoidlerin gebe hayvanlara uygulanması yarık damak dahil fetal gelişim anomalilerine, rahim içi gelişimde geriliğe ve beynin büyüme ve gelişmesi üzerinde etkilere neden olabilir. Kortikosteroidlerin erkeklerde yarık damak gibi 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. Hipoadrenalizm, teorik olarak, kortikosteroidlere prenatal maruziyeti takiben yenidoğanda ortaya çıkabilir, ancak genellikle doğumdan sonra kendiliğinden düzelir ve nadiren klinik olarak önemlidir. Hamilelik sırasında önemli miktarda kortikosteroid almış annelerden doğan bebekler dikkatle izlenmeli ve adrenal yetmezlik belirtileri açısından değerlendirilmelidir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, kortikosteroidler sadece anne ve çocuğa sağlanan faydalar risklerden daha ağır basıldığında reçete edilmelidir. Kortikosteroidler gerekli olduğunda, normal gebelikleri olan hastalar, gebe olmayan bir durumda oldukları gibi tedavi edilebilirler.

Metilprednisolon sodyum süksinat ile yeterli insan üreme çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün hamilelik sırasında anne ve fetüse yarar risk oranının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra kullanılmalıdır.

İnsanlarda, düşük doğum ağırlığı riski doza bağlı olarak görülür ve daha düşük kortikosteroid dozları uygulanarak en aza indirilebilir.

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

Laktasyon dönemi

Metilprednisolon düşük miktarda anne sütüne geçer. Günlük 40 mg'a kadar olan metilprednisolon kullanımı bebekte sistemik etkilere neden olmaz. 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 sütüyle birlikte metilprednisolon almasını önlemek için emzirmeden kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kortikosteroidlerin hayvan çalışmalarında doğurganlığı bozduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Kadınlarda kortikosteroid tedavisi menstrüel düzensizliklere yol açabilir.

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

Aşağıdaki advers reaksiyonlar aşağıdaki uygulama yollarıyla bildirilmiştir: İntratekal/Epidual: Araknoidit, fonksiyonel gastrointestinal bozukluk/mesane disfonksiyonu, baş ağrısı, menenjit, paraparezi/parapleji, nöbet ve duyu bozuklukları.

Normal koşullar altında metilprednisolon tedavisi kısa süreli olarak kabul edilir. Bununla birlikte, özellikle yüksek dozda tedavi kullanıldığında kortikosteroid tedavisine atfedilebilecek yan etkilerin fark edilmesi gerekir (bkz. Bölüm 4.4). Bu gibi yan etkiler şunlardır:

Aşağıda görülme sıklığı plaseboya göre daha yüksek olan tüm yan etkiler organ sistemi ve sıklık açısından listelenmiştir:

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)

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Sıklık†	İstenmeyen etkiler
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bilinmiyor	Enfeksiyon (klinik semptom ve bulguların baskılanması ile enfeksiyonların ciddiyeti ve hassasiyetinin artması dahil); Fırsatçı enfeksiyon; Uyuyan tüberkülozun tekrarlaması (bkz. Bölüm 4.4), Peritonit [#]
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	Bilinmiyor	Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda kaposi sarkomunun oluştuğu bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin kesilmesi klinik remisyona neden olabilir.
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Lökositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Aşırı duyarlılık (Anafilaktik reaksiyon; Anafilaktoid reaksiyon).
Endokrin hastalıklar	Bilinmiyor	Cushingoid; Hipopitüitarizm (hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın bastırılması dahil); Steroid yoksunluk sendromu (ateş, miyalji, artralji, rinit, konjonktivit, ağrılı kaşıntılı deri nodülleri ve kilo kaybı dahil).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Bilinmiyor	Metabolik asidoz; Sodyum retansiyonu; Sıvı retansiyonu; Bozulmuş glikoz toleransı; Alkaloz hipokalemik; Dislipidemi; Artan insülin gereksinimleri (veya diyabetiklerde oral hipoglisemik ajanlar); Lipomatozis; Artan iştah (kilo artışı ile sonuçlanabilir); Epidural lipomatozis.
Psikiyatrik hastalıklar	Bilinmiyor	Tüm kortikosteroidler için affektif bozukluklar (irritabl, öforik, depresif ve değişken duygudurum, uyuşturucu bağımlılığı ve intihar düşünceleri gibi) dahil olmak üzere geniş bir yelpazede psikiyatrik reaksiyonlar, psikotik reaksiyonlar (mani, delüzyonlar, halüsinasyonlar ve şizofreni dahil), davranış bozuklukları, sinirlilik, anksiyete, uyku bozuklukları ve konfüzyon ve amnezi gibi bilişsel işlev bozuklukları bildirilmiştir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda reaksiyonlar oluşabilir. Yetişkinlerde şiddetli reaksiyonların sıklığı% 5 -% 6 olarak tahmin edilmiştir. Kortikosteroidlerin geri çekilmesinde psikolojik etkiler bildirilmiştir; frekans bilinmemektedir.
Sinir sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Papilödem ile artmış intrakraniyal basınç [Benign intrakranial hipertansiyon]; Nöbet; Amnezi; Bilişsel bozukluk; Baş dönmesi; Baş

		ağrısı.
Göz hastalıkları	Bilinmiyor	Arka subkapsüler kataraktlar; Ekzoftalmus (gözün öne doğru ilerlemesi); Glokom; Optik sinire olası hasar ile papilödem; Korneal veya skleral incelme; Oftalmik viral veya fungal hastalıkların alevlenmesi; Santral seröz korioretinopati
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Bilinmiyor	Vertigo.
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor	Duyarlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği; Aritmi.
Vasküler hastalıklar	Bilinmiyor	Hipertansiyon; Hipotansiyon; Trombotik olaylar
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bilinmiyor	Hıçkırık; Pulmoner emboli.
Gastrointestinal hastalıklar	Bilinmiyor	Peptik ülser (olası peptik ülser perforasyonu ve peptik ülser kanaması ile birlikte); Gastrik kanama; İntestinal perforasyon; Pankreatit; Ülseratif özofajit; Özofajit; Özofagus kandidiyazisi; Karın ağrısı; Karın şişliği; İshal; Dispepsi; Mide bulantısı; Kusma; Ağızda kötü tat, özellikle hızlı uygulama ile ortaya çıkabilir.
Hepatobiliyer hastalıklar	Bilinmiyor	Hepatit†; Karaciğer enzimlerinin artışı (örneğin, alanin aminotransferaz artmıştır (ALT, SGPT), aspartat aminotransferaz artmıştır (AST, SGOT)).

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor	Ekimozlar; Deri atrofisi (ince kırılğan cilt); Akne; Anjioödem; Peteşi; Ciltte damarlanma; Telanjiyektazi; Ciltte hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon; Hirsutizm; Kızarıklık; Eritem; Kaşıntı; Ürtiker; Hiperhidroz.
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları	Bilinmiyor	Büyüme geriliği; Osteoporoz; Kas zayıflığı; Osteonekroz; Patolojik kırık; Kas atrofisi; Miyopati; Nöropatik artropati; Atralji; Miyalji.
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Bilinmiyor	Menstürasyon düzensizliği; Amenore.
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Bilinmiyor	Bozulmuş yara iyileşmesi; Periferik ödem; Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu; Yorgunluk; Halsizlik; Geri çekme semptomları - Uzun süreli tedaviden sonra kortikosteroid dozunda çok hızlı bir azalma, akut adrenal yetmezliğe, hipotansiyona ve ölüme neden olabilir. Bununla birlikte, bu sürekli tedavinin verildiği bir endikasyonla kortikosteroidler için daha uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.4).
Araştırmalar	Bilinmiyor	Artmış intraoküler basınç; Karbonhidrat toleransında azalma; Kandaki potasyum düzeyinde azalma (potasyum kaybı); idrarda kalsiyum düzeyinin artması; Kanda alkali fosfataz düzeyinin artması; Kanda üre miktarının artması; Deri testlerine

		reaksiyonların baskılanması.
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Bilinmiyor	Skleroderma Renal Kriz*
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Bilinmiyor	Tendon rüptürü (özellikle Aşıl tendonu); Spinal kompresyon kırığı (vertebral kompresyon kırıkları).

† Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

† IV uygulamada hepatit rapor edilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

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

*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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PRECORT-LİYO'nun 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Sistemik kullanım için kortikosteroidler, Glukokortikoidler

ATC kodu : H02AB04

Metilprednisolon sentetik ve fluorsuz bir kortikosteroiddir. Metilprednisolonun antienflamatuar etkinliđi, 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 bileşimin 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 antienflamatuar 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 vücutta geniş oranda dağılır. Otuzdört yetişkin gönüllüde ortalama dağılım hacminin 41-61,5 l 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 güvenlik 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.

Kanserojenik potansiyeli:

Metilprednizolon, kemirgen karsinojenisite çalışmalarında resmi olarak değerlendirilmemiştir. Farelerde ve sıçanlarda karsinojenisite 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/m² 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 kullanılabilecek 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

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat

Monobazik sodyum fosfat anhidr.

Sodyum klorür

6.2. Geçimsizlikler

Perfüzyon izotonik çözeltilerde yapılmalıdır (serum fizyolojik veya glukoz).

6.3. Raf ömrü

24 ay'dır.

Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml renksiz cam ampul ve 4 ml çözücü cam ampul

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

İntravenöz infüzyon için, başlangıçta hazırlanan çözelti, su içinde % 5 dekstroz, izotonik salin solüsyonu veya izotonik salin solüsyonunda % 5 dekstroz ile seyreltilebilir. Diğer ilaçlarla olumsuz etkileşim sorunlarından kaçınmak için PRECORT-LİYO, sadece söz konusu çözücülerde ayrı ayrı uygulanmalıdır.

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

Parenteral ilaç ürünleri, mümkün olan her yerde, partiküler madde ve uygulamadan önce renk değişikliği için görsel olarak incelenmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”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 39 50 Faks : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

239/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ