

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREDNOL-L® 250 mg IM/IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir liyofilize enjeksiyonluk ampul;

Etkin madde:

188.5 mg metilprednizolona eşdeğer 250 mg metilprednizolon sodyum süksinat içerir.
Çözücü ampul, 4 ml enjeksiyonluk su içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum fosfat dibazik (anhidr).....7.0 mg
Sodyum klorür.....2.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize enjeksiyonluk ampul.
Rensiz ampul içerisinde beyaz liyofilize kütle.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PREDNOL-L hızlı ve kuvvetli kortikosteroid etkisi gereken aşağıdaki şu gibi durumların tedavisinde endikedir:

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

Romatizmal hastalıklar: Kısa süre için yardımcı tedavi olarak verilmek üzere (hastanın akut bir olayı veya alevlenmeyi atlatabilmesi için): Akut gut artriti, akut romatizmal kardit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, romatoid artrit (düşük doz uygulamaları ile juvenil romatoid artrit dahil). Dermatomyozit, temporal arterit, polimiyozit ve sistemik lupus eritematozus tedavisi.

Deri hastalıkları: Pemfigus, şiddetli eritema multiforme (Stevens-Johnson sendromu), ekfoliyatif eritroderma, büllöz dermatitis herpetiformis ve mikozis fungoides.

Alerjik reaksiyonlar: Geleneksel tedavinin yeterli miktarına rağmen geçmeyen şiddetli veya faaliyeti engelleyen alerjik durumları kontrol altına almak için: Astım, kontakt dermatit,

atopik dermatit, serum hastalığı, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, transfüzyon reaksiyonları.

Göz hastalıkları: Sempatik oftalmi, üveit ve topikal kortikosteroidlere yanıtız oküler inflamatuvar rahatsızlıkları.

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

Solunum sistemi hastalıkları: Berilyozis, idiyopatik eozinofilik pnömoni, semptomatik sarkoidoz, uygun antitüberküloz kemoterapi ile birlikte kullanıldığında fulminan ya da dissemine pulmoner tüberküloz.

Hematolojik hastalıklar: Kazanılmış (otoimmün) hemolitik anemi, konjenital (eritroid) hipoplastik anemi (Diamond-Blackfan anemi), yetişkinlerde idiyopatik trombositopenik purpura (sadece IV uygulama, IM uygulama kontrendikedir), saf kırmızı hücre aplazisi), sekonder trombositopeninin seçilmiş vakaları.

Neoplastik hastalıklar: Lösemi ve lenfomaların palyatif tedavisi.

Böbrek hastalıkları: İdiyopatik tip veya lupus eritematoz nedeniyle oluşan nefrotik sendromdaki proteinürinin azaltılması veya diürezin arttırılması.

Sinir sistemi hastalıkları: Multipl sklerozun akut alevlenmesi, primer veya metastatik beyin tümörü veya kraniyotomi ilişkili serebral ödem tedavisi.

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:

Parenteral ilaçlar uygulamadan önce eğer çözelti ve ambalaj izin veriyorsa, partikül parçacıkları veya renk değışikliğı açısından gözle incelenmelidir.

Bu preparat için başlangıç acil müdahale dozu için tercih edilen uygulama yöntemi intravenöz enjeksiyon olmakla beraber, intravenöz enjeksiyon, intravenöz infüzyon veya intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanabilir. Başlangıç acil tedavi sonrasında, daha uzun süreli bir enjektabl preparat mı yoksa oral bir preparat mı verilmesi gerektiğı göz önünde tutulmalıdır.

Metilprednizolon sodyum süksinat, yüksek intravenöz dozlarda hızla (10 dakikadan az bir süre içinde 0.5 gramdan fazla) uygulandıktan sonra kardiyak aritmi ve/veya kardiyak arest görüldüğü raporlanmıştır. Yüksek dozda metilprednizolon sodyum süksinatın uygulanması sırasında veya sonrasında, infüzyonun hızı ve süresinden bağımsız ortaya çıkabilecek bradikardi raporlanmıştır. Yüksek doz tedavisi gerektiğı durumlarda, PREDNOL-L tavsiye edilen dozu, **en az 30 dakikada uygulanacak intravenöz 30 mg/kg**'dır. Bu doz 48 saat boyunca her 4 – 6 saatte bir tekrarlanabilir.

Genelde yüksek doz kortikosteroid tedavisi, hastanın durumu stabilize olana kadar kullanılmalıdır; bu süre genelde 48 – 72 saatten fazla olmamaktadır.

Diğer endikasyonlarda başlangıç dozu, tedavi edilmeye çalışılan hastalığa bağlı olarak 10 – 40 mg metilprednizolon arasında değişir. Fakat bazı özel, çok yoğun, akut, hayatı tehdit edici durumlarda normal dozlarında üzerinde ve hatta oral dozun katlarında bir uygulama gerekebilir. *Doz Gerekliliğinin Değişken Olduğu ve Tedavi Edilen Hastalık ve Hastanın Cevabı Özelinde Kişiselleştirilmesi Gerekli Vurgulanmalıdır.* İstenen cevap alındıktan sonra, uygun devam dozu, başlangıç dozu azar azar ve uygun zaman aralıklarında düşürülerek, uygun klinik cevabı sağlayacak en düşük doza ulaştıktan sonra belirlenmelidir. Doz ayarlamasını gerektirecek durumlar, hastalığın remisyonu veya kötüleşmesi sonucu klinik durumdaki değişiklikler, bireysel olarak hastanın ilaca gösterdiği cevap verme yeteneği ve hasta tedavi altındayken doğrudan hastalık ile ilişkisi olmayan stresli durumlara maruz kalması durumlarıdır. Bu sayılanlar arasındaki son durumda, hastanın durumuna uygun olacak şekilde bir süreliğine kortikosteroid dozunu arttırmak gerekebilir. Eğer uzun dönem tedavilerden sonra ilaç kesilecek ise, bir anda kesilmesinden yavaş yavaş azaltılması tavsiye edilmektedir.

Pediyatrik hastalarda metilprednizolonun başlangıç dozu, tedavi edilecek olan hastalık özelinde değişiklik gösterebilir. Başlangıç dozlarının aralığı üç veya dört (3.2 - 48 mg/m²vya/gün) doza bölünmüş toplam 0.11 - 1.6 mg/kg/gün'dür.

İnhale kortikosteroid veya uzun etkili bronkodilatör ile kontrol altına alınamayan astımlı çocuk hastalarda, sistematik prednizon, prednizolon veya metilprednizolonu tek veya ikiye bölünmüş şekilde 1-2 mg/kg/gün dozda tavsiye edilmektedir. Ayrıca, kısa süreli ya da atak tedavisi, hastanın kendi pik ekspiratuar akımının % 80'ine ulaşana kadar ya da semptomların iyileşmesine kadar devam edilebileceğini tavsiye etmektedir. Her ne kadar daha uzun süre alabiliyor olsa da, genellikle 3 – 10 günlük bir tedavi gerektirmektedir. İyileşme görüldükten sonra, dozun azar azar düşürülmesinin relapsı önlediği ile ilgili bir kanıt yoktur.

Bebek ve çocuklarda doz düşürülebilir ancak doz, yaş veya boyuttan ziyade hastalığın şiddetine ve hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır. Her 24 saatte bir 0.5 mg/kg'dan daha az olmamalıdır.

İlaç birkaç günden fazla uygulanmışsa doz yavaş yavaş azaltılmalı ya da bırakılmalıdır. Kronik hastalık esnasında spontan remisyon gerçekleşirse, tedavi durdurulmalıdır. Uzamış tedaviler sırasında, idrar analizi, yemekten 2 saat sonra kan şekeri analizi, tansiyon ve vücut ağırlığının ölçülmesi ve göğüs röntgeni gibi rutin laboratuvar taramaları, belirli aralıklarla yapılmalıdır. Ülser hikayesi veya anlamlı bir şekilde hazımsızlık yaşayan hastalarda üst gastrointestinal röntgeni istenebilir.

Multiple Sklerozun akut atağı tedavisinde, 1 hafta boyunca günlük 160 mg metilprednizolon dozunu takiben 1 ay boyunca iki günde bir 64 mg dozun etkili olduğu gösterilmiştir.

Karşılaştırma amaçlı, farklı glukokortikoidlerin eşdeğer miligram dozları aşağıdaki gibidir:

Kortizon, 25	Triamsinolon, 4
Hidrokortizon, 20	Parametazon, 2
Prednizolon, 5	Betametazon, 0.75
Prednizon, 5	Deksametazon, 0.75

Bu doz ilişkisi, bu bileşiklerin sadece oral veya intravenöz uygulaması için geçerlidir. Bu maddeler veya türevleri intramüsküler veya eklem içine uygulandıklarında, bağıl özellikleri büyük oranda değişiklik gösterebilir.

Uygulama şekli:

PREDNOL-L için başlangıç acil müdahale dozu için tercih edilen uygulama yöntemi intravenöz enjeksiyon olmakla beraber, intravenöz enjeksiyon, intravenöz infüzyon veya intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanabilir. Liyofilize tozu içeren ampul, çözücüsü ile çözüldükten sonra hazırlanan çözelti IM enjeksiyonla veya IV infüzyon yolu ile uygulanabilir. Gerekli doz intravenöz olarak birkaç dakika boyunca uygulanabilir. Eğer gerekirse ilaç, enjeksiyonluk su veya diğer uygun çözücüler (aşağıya bakınız) eklenerek ve amaçlanan doz çekilerek, dilüe çözeltiler halinde de uygulanabilir.

Liyofilize tozu içeren ampul, çözücüsü ile çözüldükten sonra hazırlanan çözelti IM enjeksiyonla veya IV infüzyon yolu ile uygulanabilir. Çözelti hazırlandıktan sonra, % 5'lik suda dekstroz, izotonik salin solüsyonu, veya izotonik salin çözeltisinde % 5'lik dekstroz solüsyonlarına eklenebilir. Mikrobiyolojik açıdan, açma/sulandırma/seyreltme yöntemi, mikrobiyal kontaminasyonu riskini aşmadığı sürece, ürün anında kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılamazsa, kullanma zamanına kadar ki saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

PREDNOL-L böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrol altında tutularak kullanılmalıdır.

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

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda metilprednizolonun başlangıç dozu, tedavi edilecek olan hastalık özelinde değişiklik gösterebilir. Başlangıç dozlarının aralığı üç veya dört (3.2 - 48 mg/m²vya/gün) doza bölünmüş toplam 0.11 - 1.6 mg/kg/gün'dür.

PREDNOL-L kullanımıyla büyümede gerileme riski söz konusu olduğundan, çocuklarda zorunlu nedenler olmadıkça kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Prednol-L öncelikli olarak akut kısa süreli durumlarda kullanılır. Özel bir uygulama bulunmamaktadır ancak geriatrik hastalarda tedavi planlanırken kortikosteroidlerin istenmeyen etkilerinin daha ciddi olarak ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır ve hastalar klinik olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metilprednizolona, diğer glukokortikoidlere veya formülasyondaki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan,
 - Belirli bir antiinfektif tedavi uygulanmayan sistemik mantar enfeksiyonu olan ve malaryada serebral ödemi olan,
 - İntratekal yoldan uygulama,
- İmmunosüpresif kortikosteroid dozu alan hastalarda, canlı veya zayıflatılmış canlı aşıların uygulanması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İmmunosüpresan Etkiler / Enfeksiyonlara Artmış Duyarlılık

Kortikosteroidler enfeksiyona duyarlılığı artırabilir, bazı enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir ve kullanımları sırasında yeni enfeksiyonlar görülebilir. Enflamatuvar yanıtın ve immün fonksiyonun baskılanması fungal, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı ve bunların şiddetlerini artırır. Klinik tablo genellikle atipik olabilir ve fark edilmeden önce ileri bir evreye erişebilir.

İmmün sistemi baskılayan ilaçları kullanan kişiler enfeksiyonlara sağlıklı kişilerden daha duyarlıdır. Örneğin suçiçeği ve kızamık kortikosteroid kullanan bağışıklanmamış çocuklar veya yetişkinlerde daha ciddi veya hatta ölümcül bir seyre sahip olabilir.

Normalde önemli olmayan bir hastalık olan suçiçeği immünsüprese hastalarda ölümcül olabileceğinden ciddi bir endişe teşkil eder. Kesin bir suçiçeği öyküsü olmayan hastalara (veya çocukların ebeveynlerine) suçiçeği veya herpes zoster ile yakın kişisel temastan kaçınmaları ve maruziyet halinde derhal acil tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir. Sistemik kortikosteroidleri kullanmakta olan veya önceki 3 ay içinde kullanmış, maruz kalmış, bağışıklanmamış hastalar varisella/zoster immünoglobulin (VZIG) ile pasif immünizasyona ihtiyaç duyar; bu, suçiçeğine maruziyetin ilk 10 günü içinde verilmelidir. Suçiçeği tanısı doğrulanırsa, hastalık uzman bakımı ve acil tedavi gerektirir. Kortikosteroidler durdurulmamalıdır ve dozun artırılması gerekebilir.

Kızamığa maruziyetten kaçınılmalıdır. Maruziyet meydana gelirse derhal tıbbi yardım alınmalıdır. Normal intramüsküler immünoglobulin ile profilaksi gerekebilir.

Benzer şekilde, kortikosteroidler, genellikle şiddetli enterokolit ve potansiyel olarak ölümcül gram-negatif septiseminin eşlik ettiği Strongyloides (iplik kurdu) hiperenfeksiyonu ve yaygın larval taşıma ile disseminasyona yol açabilecek Strongyloides enfestasyonu gibi parazitik enfeksiyonların bilindiği ya da şüphe edildiği hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır.

İmmün duyarlılığı bozulmuş kişilere canlı aşılar verilmemelidir. Diğer aşılarla antikor yanıtı azalabilir.

Aktif tüberkülozda kortikosteroid kullanımı, kortikosteroidin uygun bir anti-tüberküloz rejimi ile birlikte hastalığın kontrolünde kullanıldığı fulminan veya dissemine tüberküloz vakaları ile sınırlandırılmalıdır.

Kortikosteroidler latent tüberküloz veya tüberkülin reaktivitesi olan hastalarda kullanılacak ise, hastalık reaktivasyonu meydana gelebileceğinden yakın gözlem gereklidir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi sırasında bu hastalar kemoprofilaksi almalıdır.

Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda Kaposi sarkomunun meydana geldiği bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin bırakılması klinik remisyon ile sonuçlanabilir.

Metilprednizolonun septik şoktaki etkililiğini belirlemek üzere yürütülen bir klinik çalışmadan veriler artmış serum kreatinin düzeyleri ile çalışmaya giren veya tedavi başlatıldıktan sonra sekonder enfeksiyon gelişmiş hasta alt setlerinde daha yüksek bir mortalite meydana geldiğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu ürün septik sendrom veya septik şok tedavisinde kullanılmamalıdır.

Kortikosteroidlerin septik şoktaki rolü tartışmalıdır; erken çalışmalar hem faydalı hem de zararlı etkiler bildirmiştir. Daha güncel olarak, tamamlayıcı kortikosteroidlerin böbreküstü bezi yetmezliği gösteren septik şok hastalarında faydalı olduğu ileri sürülmüştür. Kısa süreli, yüksek doz kortikosteroid kürlerinin kullanımına ilişkin sistematik bir derleme, kullanımlarını desteklememiştir. Ancak, meta-analizler ve başka bir derleme uzun süreli (5-11 gün), düşük dozlu kortikosteroid kürlerinin bilhassa vazopressöre bağımlı septik şok görülen hastalarda mortaliteyi azaltabileceğini düşündürmektedir.

İmmün Sistem Etkileri

Alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Parenteral PREDNOL-L tedavisini takiben nadiren deri reaksiyonları ve anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. İlacı kullanan hekimler bu olasılıkla başa çıkmaya hazırlıklı olmalıdır. Özellikle hastanın ilaç alerjisi öyküsü var ise, uygulama öncesinde gerekli tedbirler alınmalıdır.

Endokrin Etkileri

Olağandışı strese maruz kalmış kortikosteroid tedavisi gören hastalarda, stresli durum öncesinde, sırasında ve sonrasında artırılmış dozda hızlı etkili kortikosteroidler kullanılabilir.

Uzun periyotlarda uygulanan farmakolojik kortikosteroid dozları hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksın baskılanması (sekonder adrenokortikal yetmezlik) ile sonuçlanabilir. Oluşan adrenokortikal yetmezliğin derecesi ve süresi hastalar arasında değişken olup, glukokortikoid tedavisinin dozu, sıklığı, uygulama süresi ve tedavi süresine bağlıdır. Bu etki gün aşırı tedavi kullanılarak en az düzeye indirilebilir.

Buna ilaveten, glukokortikoidler aniden kesilirse ölümcül bir sonuca yol açabilecek akut böbreküstü bezi yetmezliği meydana gelebilir.

Sistemik kortikosteroidleri fizyolojik dozlar üzerinde (yaklaşık 6 mg metilprednizolon) 3 haftadan uzun kullanan hastalarda tedavi aniden kesilmemelidir.

Böylece ilaca bağlı sekonder adrenokortikal yetmezlik, dozun kademeli olarak azaltılması ile minimize edilebilir. Dozda azaltmanın nasıl yapılması gerektiği, büyük oranda sistemik kortikosteroid dozu azaltıldığında relaps gözlenme olasılığına bağlıdır. İlacın kesilmesi sırasında hastalık aktivitesine ilişkin klinik değerlendirme gerekli olabilir. Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi sonucu relaps gözlenmesi olası değilse, ancak HPA aksın baskılanması konusunda belirsizlik varsa sistemik kortikosteroid dozu hızla fizyolojik dozlara azaltılabilir. Günde bir kez 6 mg metilprednizolon dozuna erişildiğinde, dozun

azaltılması, HPA aksın normal aktivitesine geri dönmesine izin vermek üzere daha yavaş olmalıdır.

3 haftaya kadar sürdürülen sistemik kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi, hastalığın relaps yapmasının olası olmadığı düşünülüyorsa uygundur. 3 hafta boyunca günlük 32 mg metilprednizolona varan dozların aniden kesilmesinin, hastaların çoğunda klinik açıdan ilişkili HPA aksı baskılanmasına yol açması muhtemel değildir. Aşağıdaki hasta gruplarında 3 hafta ya da daha az süren kürlerden sonra bile sistemik kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak kesilmesi düşünülmelidir:

- Tekrarlanan sistemik kortikosteroid kürü alan hastalar, özellikle 3 haftadan uzun süredir alıyorsa.
- Uzun süreli tedavinin (aylar veya yıllar) kesilmesinden sonra bir yıl içinde kısa süreli bir kür reçete edildiğinde.
- Adrenokortikal yetmezlik için eksojen kortikosteroid tedavisi dışında sebepleri olan hastalar.
- Günlük 32 mg metilprednizolon üzerinde sistemik kortikosteroid dozları alan hastalar.
- Dozlarını düzenli olarak akşamları alan hastalar.

Bu tip nispi yetmezlik, tedavinin bırakılmasından sonra aylar boyunca sürebilir; bu nedenle bu periyotta stresin gözlemlendiği herhangi bir durumda hormon tedavisi yeniden başlatılmalıdır.

Glukokortikoidlerin aniden bırakılmasını takiben adrenokortikal yetmezlik ile görünürde ilişkili olmayan bir steroid “kesilme sendromu” da meydana gelebilir. Bu sendrom şu tip semptomları içerir: anoreksi, bulantı, kusma, letarji, baş ağrısı, ateş, eklem ağrısı, deskuamasyon, miyalji, kilo kaybı ve/veya hipotansiyon. Bu etkilerin düşük kortikosteroid düzeylerinden ziyade glukokortikoid konsantrasyonunda meydana gelen ani değişiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Glukokortikoidler Cushing sendromuna yol açabileceğinden veya sendromu alevlendirebileceğinden, Cushing hastalığı olan hastalarda glukokortikoidlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

Hipotiroidizmi olan hastalarda kortikosteroidlere ilişkin artmış bir etki söz konusudur. Hipotiroidizmi olan hastalarda sık hasta takibi gereklidir.

Metabolizma ve Beslenme

Diyabeti olan (veya ailede diyabet öyküsü olan) hastalarda sık hasta takibi gereklidir. Metilprednizolon dahil kortikosteroidler kan glukozunu artırabilir, önceden mevcut olan diyabeti kötüleştirebilir ve uzun vadeli kortikosteroid tedavisi görenleri diyabete yatkınlaştırabilir.

Psikiyatrik Etkiler

Hastalar ve/veya bakıcılar sistemik steroidlerle potansiyel olarak şiddetli psikiyatrik advers reaksiyonların meydana gelebileceği konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Semptomlar tipik olarak tedavinin başlatılmasından sonra birkaç gün veya hafta içinde ortaya çıkar. Riskler yüksek dozlar/sistemik maruziyetle daha yüksek olabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5), ancak doz düzeyleri reaksiyonların başlangıcı, tipi, şiddeti veya süresini

öngörmeye izin vermez. Çoğu reaksiyon dozun azaltılması veya ilacın kesilmesini takiben düzelse de spesifik tedavi gerekli olabilir. Depresif ruh hali veya intihar düşüncesi şüphesi başta olmak üzere endişe verici psikolojik semptomlar gelişmesi durumunda, hastalar/bakıcılar tıbbi destek almaya teşvik edilmelidir. Hastalar/bakıcılar, bu tip reaksiyonlar seyrek olarak bildirilmiş olsa da sistemik steroidlere ilişkin doz azaltma/kesme sırasında veya hemen sonrasında meydana gelebilecek olası psikiyatrik bozukluklar konusunda uyarılmalıdır.

Kendilerinde veya birinci derece akrabalarında şiddetli affektif bozukluklar mevcut olan veya öyküsü olan hastalarda sistemik kortikosteroidlerin kullanımı düşünüldüğünde özel dikkat gerekmektedir. Bunlar depresif veya manik-depresif bozukluk ve önceki steroid psikozunu içerir.

Şiddetli affektif bozuklukları veya öyküsü olan hastalarda (özellikle steroid psikozu öyküsü) sık hasta takibi gereklidir.

Sinir Sistemi Etkileri

Kortikosteroidler nöbet bozuklukları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Epilepsili hastalarda sık hasta takibi gereklidir.

Kortikosteroidler miyastenia gravisli hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. (Ayrıca bkz. Kas-iskelet sistemine etkiler bölümündeki miyopati). Miyastenia gravisli hastalarda sık hasta takibi gereklidir.

İntratekal/epidural yollarla uygulanması ile ilişkili olarak şiddetli tıbbi olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Tipik olarak yüksek dozlarla uzun süreli kullanım ile olmak üzere kortikosteroid alan hastalarda epidural lipomatozis raporları alınmıştır.

Oküler Etkiler

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu raporlanabilir. Eğer hasta bulanık görme veya diğer görsel rahatsızlıklar gibi semptomlardan şikayetçi ise, hastanın katarakt, glokom veya sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımından sonra bildirilen santral seröz korioretinopati (CSCR) gibi nadir hastalıklara sebep olabilecek olası nedenlerin değerlendirilmesi için göz doktoruna sevkî göz önünde bulundurulmalıdır.

Santral seröz korioretinopati, retina dekolmanına yol açabilir.

Glokom (veya ailede glokom öyküsü) görülen hastalarda ve oküler herpes simpleksli hastalarda korneal perforasyon riskinden dolayı sık hasta takibi gereklidir.

Uzun süreli kortikosteroid kullanımı posterior subkapsüler katarakt ve nükleer katarakt (özellikle çocuklarda), ekzoftalmi veya optik sinirlerde olası hasara neden olan glokom ile sonuçlanabilecek artmış intraoküler basınca neden olabilir. Glukokortikoid alan hastalarda sekonder fungal ve viral göz enfeksiyonları da artabilir.

Kardiyak Etkiler

Glukokortikoidlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki dislipidemi ve hipertansiyon gibi advers etkileri yüksek dozlar ve uzun süreli kürler kullanılırsa, tedavi gören ve kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastaları ilave kardiyovasküler etkilere yatkınlaştırabilir. Buna uygun şekilde, kortikosteroidler bu tip hastalarda sağduyulu bir

şekilde kullanılmalı ve gerekirse risk modifikasyonu ve ilave kardiyak takibe dikkat gösterilmelidir. Düşük doz ve gün aşırı tedavi kortikosteroid tedavisinde komplikasyonların insidansını azaltabilir.

Yüksek dozlarda metilprednizolonun hızlı intravenöz uygulanması (10 dakikadan daha kısa bir sürede uygulanan 500 mg'dan daha yüksek dozlar) ile ilişkili kardiyak aritmiler ve/veya sirkülatuar kollaps ve/veya kardiyak arrest raporları alınmıştır. Yüksek dozlarda metilprednizolon sodyum süksinat dozlarının uygulanması sırasında veya sonrasında bradikardi bildirilmiş olup, bu durum infüzyon hızı ve süresi ile ilişkili olmayabilir.

Sistemik kortikosteroidler konjestif kalp yetmezliği vakalarında dikkatle ve sadece kesin olarak gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

Steroid ile indüklenen elektrolit bozukluğu/potasyum kaybından dolayı digoksin gibi kardiyolojik ilaçları alan hastalarda dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Konjestif kalp yetmezliği veya yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda sık hasta takibi gereklidir (miyokardiyal rüptür bildirilmiştir).

Vasküler Etkiler

Steroidler hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Sık hasta takibi gereklidir.

Kortikosteroidlerle, venöz tromboembolizm dahil tromboz vakaları bildirilmiştir. Sonuç olarak, kortikosteroidler tromboembolik bozuklukları olan veya bu bozukluklara yatkın hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gastrointestinal Etkiler

Yüksek dozlarda kortikosteroid akut pankreatite yol açabilir.

Kortikosteroidlerin tedavi sırasında karşılaşılan peptik ülserlerden tek başına sorumlu olup olmadığına dair fikir birliği bulunmamaktadır; bununla birlikte glukokortikoid tedavisi peptik ülser semptomlarını maskeleyebilir, böylece önemli bir ağrı görülmeksizin perforasyon veya hemoraji meydana gelebilir. Glukokortikoid tedavisi peritoniti veya perforasyon, obstrüksiyon veya pankreatit gibi gastrointestinal bozukluklar ile ilişkili diğer belirti veya semptomları maskeleyebilir.

NSAİİ'lerle kombinasyon halinde gastrointestinal ülserlerin gelişme riski artar.

Aşağıdaki rahatsızlıkların görüldüğü hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı değerlendirilirken özel dikkat gösterilmelidir ve sık hasta takibi gerekir.

Ülseratif kolit

Perforasyon, apse veya diğer piyojenik enfeksiyonlar

Divertikül

Yeni intestinal anastomozlar

Peptik ülserasyon

Hepatobiliyer Etkiler

Akut hepatit veya karaciğer enzimi artışı dahil ilaca bağlı karaciğer hasarı sıklıkla IV medilprenizolondan (genellikle ≥ 1 g/günlük başlangıç dozunda) sonuçlanabilir. Nadir

hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Etkilerin başlangıcına kadar geçen süre birkaç hafta veya daha uzun olabilir. Vaka raporlarının çoğunda advers olayların tedavi bırakıldıktan sonra düzeldiği gözlenmiştir. Bu nedenle uygun takip gereklidir.

Kas-iskelet sistemine etkiler

Miyastenia gravis veya osteoporozlu hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özel dikkat gerekir (post-menopozal kadınlar özel risk taşır) ve sık hasta takibi gerekir.

Osteoporoz, yüksek dozlarda uzun süreli glukokortikoid kullanımı ile ilişkili yaygın ancak nadiren tespit edilen bir advers etkidir.

Renal ve üriner bozukluklar

Sistemik sklerozlu hastalarda skleroderma, metilprednizolon da dahil olmak üzere kortikosteroidler renal kriz insidansının artması gözlenmiştir, bu nedenle dikkatli olunmalıdır. Kan basıncı ve böbrek fonksiyonu (s-kreatinin) rutin olarak kontrol edilmelidir. Böbrek krizinden şüphelenildiğinde kan basıncı dikkatle kontrol edilmelidir.

Böbrek yetersizliği olan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı değerlendirilirken özel dikkat gösterilmelidir ve sık hasta takibi gerekir.

Tetkikler

Ortalama ve yüksek dozlarda hidrokortizon veya kortizon kan basıncında artış, tuz ve su tutulumu ve potasyum atılımında artışa neden olabilir. Bu etkilerin yüksek dozlarda kullanılması haricinde sentetik türevlerle meydana gelmesi daha az olasıdır. Diyetsel tuz kısıtlaması ve potasyum takviyesi gerekli olabilir. Tüm kortikosteroidler kalsiyum atılımını artırır.

Yaralanma, zehirlenme ve prosedür komplikasyonları

Sistemik kortikosteroidler travmatik beyin hasarında endike değildir ve bu nedenle tedavisinde kullanılmamalıdır; çok merkezli bir çalışma plaseboya kıyasla metilprednizolon sodyum süksinat uygulanan hastalarda yaralanma sonrası 2. hafta ve 6. haftada artmış mortaliteyi ortaya koymuştur. Metilprednizolon sodyum süksinat tedavisi ile nedensel bir ilişki belirlenmemiştir.

Skleroderma Renal Kriz

15mg/gün ve daha yüksek dozlarda prednizolon 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 tedavinin komplikasyonları dozun yüksekliğine ve tedavinin süresine bağlı olduğundan, doz, tedavi süresi ve günlük ya da aralıklı tedavi kullanılması hususunda risk/fayda kararı vaka bazlı verilmelidir.

Kobisistat içeren ürünler dahil CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavinin sistemik yan etkiler riskini artırması beklenmektedir. Fayda, sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından artmış riske ağır basmadığı sürece kombinasyondan kaçınılmalıdır; kullanılması durumunda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavi altındaki rahatsızlığı kontrol etmek üzere en düşük olası kortikosteroid dozu kullanılmalı ve dozun azaltılması mümkün olduğunda azaltma kademeli şekilde yapılmalıdır.

Asetilsalisilik asit ve non-steroidal anti-enflamatuvar ajanlar kortikosteroidlerle birlikte dikkatle kullanılmalıdır.

Sistemik kortikosteroidlerin uygulanmasından sonra ölümcül olabilecek feokromasitoma krizi bildirilmiştir. Kortikosteroidler, feokromositoma teşhisi almış veya şüphesi olan hastalara sadece uygun bir risk/fayda değerlendirmesinden sonra verilmelidir.

Pazarlama sonrası deneyimde, tümör lizis sendromu (TLS), sistemik kortikosteroidlerin tek başına veya diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde kullanımını takiben hematolojik maligniteler ve katı tümörler de dahil olmak üzere maligniteleri olan hastalarda bildirilmiştir. Yüksek proliferatif hız, yüksek tümör yükü ve sitotoksik ajanlara karşı yüksek duyarlılığa sahip tümörü olan hastalar gibi yüksek TLS riski taşıyan hastalar, yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören bebekler ve çocukların büyümesi ve gelişimi dikkatlice izlenmelidir. Uzun süreli, günlük, bölünmüş doz glukokortikoid tedavisi gören çocuklarda büyüme baskılanabilir ve bu tip bir rejimin kullanılması en acil endikasyonlarla sınırlandırılmalıdır. Gün aşırı dozlarla uygulanan glukokortikoid tedavisi genellikle yan etkiyi önler veya minimize eder.

Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören bebekler ve çocuklar artmış intrakraniyal basınç açısından özel bir risk taşır.

Yüksek kortikosteroid dozları çocuklarda pankreatite yol açabilir.

Prematüre bebeklere metilprednizolon verilmesinden sonra hipertrofik kardiyomiyopati gelişebilir. Bu nedenle kardiyak fonksiyon ve yapının uygun tanısal değerlendirmesi ve izlenmesi gerekmektedir.

PREDNOL-L 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 enzimi (CYP) substratı olup, başlıca CYP3A4 enzimi ile metabolize edilir. CYP3A4, yetişkin insanların karaciğerinde en yaygın CYP alt ailesinin baskın enzimidir. Endojen ve sentetik kortikosteroidler için esansiyel Faz I metabolik basamak olan steroidlerin 6 β -hidroksilasyonunu katalizler. Birçok diğer bileşik de CYP3A4 substratı olup, başka ilaçlar da dahil bazılarının CYP3A4 enziminin indüksiyonu (up-regülasyon) veya inhibisyonu ile glukokortikoid metabolizmasını değiştirdiği gösterilmiştir.

CYP3A4 İNHİBİTÖRLERİ – CYP3A4 aktivitesini inhibe eden ilaçlar genellikle metilprednizolon gibi CYP3A4 substratı ilaçların hepatik klirensini azaltır ve plazma konsantrasyonunu artırır. Bir CYP3A4 inhibitörü varlığında metilprednizolon dozunun steroid toksisitesinden kaçınmak üzere titre edilmesi gerekebilir.

CYP3A4 İNDÜKLEYİCİLERİ – CYP3A4 aktivitesini indükleyen ilaçlar genellikle CYP3A4 substratı olan ilaçların hepatik klirensini artırır ve bunun sonucunda bu ilaçların plazma konsantrasyonunu azaltır. Birlikte uygulama, istenen sonucun elde edilmesi için metilprednizolon dozunda bir artışı gerektirebilir.

CYP3A4 SUBSTRATLARI – Bir diğer CYP3A4 substratının varlığında metilprednizolonun hepatik klirensi etkilenebilir ve ilaç dozlarının ayarlanması gerekir. Tek başına her bir ilacın kullanılması ile ilişkili advers olayların birlikte uygulama ile meydana gelmesi daha muhtemel olabilir.

CYP3A4 ARACILI OLMAYAN ETKİLER – Metilprednizolon ile meydana gelen diğer etkileşimler ve etkiler aşağıdaki Tablo 1’de tarif edilmektedir.

Tablo 1’de metilprednizolon ile en yaygın ve/veya klinik açıdan önemli ilaç etkileşimleri veya etkilerinin bir listesi ve açıklaması sunulmaktadır.

Tablo 1. Metilprednizolon ile önemli ilaç veya madde etkileşimleri/etkileri

İlaç Sınıfı veya Tipi - İLAÇ veya MADDE	Etkileşim	Etki
Makrolid Antibakteriyel - TROLEANDOMİSİN Antibakteriyel - İZONİAZİD - GREYFURT SUYU	CYP3A4 İNHİBİTÖRÜ	CYP3A4 İNHİBİTÖRÜ. Metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda bir artış meydana gelebilir. Metilprednizolon dozunun steroid toksisitesinden kaçınmak üzere titre edilmesi gerekebilir. Ayrıca metilprednizolonun izoniazidin asetilasyon oranı ve klirensini artırması yönünde potansiyel bir etki söz konusudur.
Antibiyotik, Antitüberküler - RİFAMPİN Antikonvülzanlar - FENOBARBİTAL	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİ	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİ Metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda bir azalma meydana gelebilir. Birlikte uygulama, istenen sonucun elde edilmesi için

- FENİTOİN		metilprednizolon dozunda bir artış gerektirebilir.
Anti-emetik - APREPİTANT - FOSAPREPİTANT Antifungal - İTRAKONAZOL - KETOKONAZOL Antiviraller - HIV-PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ Farmakokinetik güçlendirici - KOBİSİSTAT Kalsiyum Kanal Blokeri - DİLTİAZEM Oral kontraseptifler - ETİNİL ESTRADİOL / NORETİSTERON İmmünosüpresan - SİKLOSPORİN Makrolid Antibakteriyel - KLARİTROMİSİN - ERİTROMİSİN	CYP3A4 İNHİBİTÖRLERİ (ve SUBSTRATLARI)	CYP3A4 İNHİBİTÖRLERİ (ve SUBSTRATLARI) Metilprednizolonun hepatik klirensi inhibe edilebilir veya indüklenebilir, bu da metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda artış veya azalma ile sonuçlanır. Doz ayarlaması gerekebilir. Tek başına her bir ilacın kullanılması ile ilişkili advers olayların birlikte uygulama ile meydana gelmesi daha muhtemel olabilir. 1) İndinavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörleri kortikosteroidlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. 2) Kortikosteroidler HIV proteaz inhibitörlerinin metabolizmasını indükleyebilir ve bunun sonucunda ilgili ilaçların plazma konsantrasyonları azalabilir. Siklosporin 1) Eşzamanlı siklosporin ve metilprednizolon kullanımı ile karşılıklı metabolizma inhibisyonu meydana gelir ve bu da her iki ilacın ya da herhangi birinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Bu nedenle tek başına her bir ilacın kullanılması ile ilişkili advers olayların birlikte uygulama ile meydana gelmesi daha muhtemel olabilir. 2) Eşzamanlı metilprednizolon ve siklosporin kullanımı ile konvülziyonlar bildirilmiştir.
Antikonvülzanlar - KARBAMAZEPİN	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİ (ve SUBSTRATI)	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİ (ve SUBSTRATI) Metilprednizolonun hepatik klirensi inhibe edilebilir veya indüklenebilir, bu da metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda artış veya azalma ile sonuçlanır. Doz ayarlaması gerekebilir. Tek başına her bir ilacın kullanılması ile ilişkili advers

		olayların birlikte uygulama ile meydana gelmesi daha muhtemel olabilir.
İmmünosüpresanlar - SİKLOFOSFAMİD - TAKROLİMUS	CYP3A4 SUBSTRATLARI	CYP3A4 SUBSTRATLARI Metilprednizolonun hepatik klirensi inhibe edilebilir veya indüklenebilir, bu da metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda artış veya azalma ile sonuçlanır. Doz ayarlaması gerekebilir. Tek başına her bir ilacın kullanılması ile ilişkili advers olayların birlikte uygulama ile meydana gelmesi daha muhtemel olabilir.
Antikoagülanlar (oral)	CYP3A4 aracılı olmayan etkiler	Metilprednizolonun oral antikoagülanlar üzerindeki etkisi değişkendir. Kortikosteroidlerle birlikte verildiğinde, antikoagülanların artmış ve azalmış etkilerine dair raporlar mevcuttur. Bu nedenle istenen antikoagülan etkileri muhafaza etmek üzere koagülasyon indeksleri takip edilmelidir.
Antikolinergikler - NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER		Kortikosteroidler antikolinergiklerin etkisini değiştirebilir. 1) Yüksek dozlarda kortikosteroidler ve nöromüsküler bloke edici ajanlar gibi antikolinergiklerin eşzamanlı kullanımı ile akut miyopati bildirilmiştir. (İlave bilgi için bkz. Bölüm 4.4, Kas-iskelet sistemi) 2) Kortikosteroid kullanan hastalarda pankuronyum ve veküronyumun nöromüsküler bloke edici etkilerinin antagonizması bildirilmiştir. Bu etkileşim tüm yarışmalı nöromüsküler blokerler ile beklenmektedir.
Antikolinesterazlar		Steroidler miyastenia gravisde antikolinesterazların etkilerini azaltabilir.
Anti-diyabetikler		Kortikosteroidler kan glukoz konsantrasyonlarını arttırabileceğinden, anti-diyabetik ajanlar için doz ayarlaması gerekebilir.
Aromataz inhibitörleri - AMİNOGLUTETİMİD		Aminoglutetimid ile indüklenen adrenal baskılanma uzamış glukokortikoid tedavisinin neden olduğu endokrin değişiklikleri alevlendirebilir.

NSAİİ'ler (non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar) - yüksek dozlu ASPIRİN (asetilsalisilik asit)		1) Kortikosteroidler NSAİİ'ler ile birlikte verildiğinde gastrointestinal kanama ve ülserasyon insidansında artış görülebilir. 2) Metilprednizolon, yüksek doz asetilsalisilik asidin klirensini artırabilir ve bu da azalmış salisilat serum düzeylerine yol açabilir. Metilprednizolon tedavisinin bırakılması artmış salisilat serum düzeyleri sonucu artmış salisilat toksisitesi riskine yol açabilir.
Potasyum kaybı yapan ajanlar		Kortikosteroidler potasyum kaybı yapan ajanlarla (örn. diüretikler) birlikte uygulandığında hastalar hipokalemi gelişimi açısından yakından gözlenmelidir. Kortikosteroidler diüretiklerin diüretik etkisini antagonize eder. Ayrıca amfoterisin B, ksantinler veya beta2 agonistlerle kortikosteroidlerin eşzamanlı kullanımı ile artmış hipokalemi riski söz konusudur.

Kortikosteroidler tüm anti-hipertansiflerin hipotansif etkisini antagonize eder.

Kortikosteroidler kardiyak glikozitlerle birlikte verildiğinde artmış hipokalemi riski söz konusudur.

Kortikosteroidlerin etkileri mifepristondan sonra 3-4 gün azalabilir.

Geçimsizlikler

Geçimlilik ve stabilite problemlerinden kaçınmak üzere, metilprednizolon sodyum süksinatın IV uygulama yolu ile uygulanan diğer bileşenlerden ayrı olarak uygulanması önerilmektedir. Çözeltideki metilprednizolon sodyum süksinat ile fiziksel olarak geçimsiz ilaçlar; allopurinol sodyum, dosakpram hidroklorür, tigesiklin, diltiazem hidroklorür, kalsiyum glukonat, veküronyum bromür, roküronyum bromür, sisatraküryum besilat, glikopirolat ve propofolü içerir. (İlave bilgi için bkz. Bölüm 6.2.)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir özel etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir özel etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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 geçebilmesi her bir ilaç için çeşitlilik gösterir, öte yandan metilprednizolon plasental bariyeri geçer. Kortikosteroidlerin gebe hayvanlara uygulanması yarık damak dahil fetal gelişim anomalilerine, rahim içi gelişimde geriliğe ve beynin büyüme ve gelişmesi üzerinde etkilere neden olabilir. Kortikosteroidlerin insanlarda konjenital anomali görülme sıklığında, örneğin erkeklerde yarık damak gibi, 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 pre-natal maruziyeti takiben neonatta meydana gelebilir, ancak genellikle doğumun ardından kendiliğinden düzelir ve nadiren klinik olarak önemlidir. Gebelik sırasında önemli dozlarda kortikosteroid almış annelerin bebekleri dikkatlice gözlemlenmeli ve böbrek üstü bezi yetmezliğinin belirtileri açısından değerlendirilmelidir. Tüm ilaçlarla olduğu gibi kortikosteroidler de sadece anne ve çocuk için faydalar risklere ağır bastığında reçete edilmelidir. Öte yandan kortikosteroidler mutlaka gerekli olduğunda, normal gebelik geçiren hastalar gebe değillermiş gibi tedavi edilebilirler.

Metilprednisolon'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Metilprednizolonun gebelikte kullanımı ve güvenilirliğine ait sadece sınırlı deneyim mevcuttur. Bu nedenle gebelikte veya gebeliğin engellenemediği durumlarda PREDNOL-L ancak kesin bir tıbbi gereksinim varsa kullanılmalıdır.

İnsanlarda, düşük doğum ağırlığı riski dozla ilişkili görünmekte olup, daha düşük kortikosteroid dozlarının uygulanması ile minimize edilebilir.

Gebelik sırasında kortikosteroidlerle uzun süreli tedaviden geçen annelerin bebeklerinde katarakt gözlenmiştir.

Laktasyon dönemi:

Metilprednizolon düşük miktarda anne sütüne geçer. Günlük 40 mg'a kadar olan metilprednizolon kullanımı bebekte sistemik etkilere neden olmaz. PREDNOL-L, yalnızca anne ve bebeğe olan yarar-risk oranının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra emzirme sırasında kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Hayvan çalışmalarında, kortikosteroidlerin doğurganlığı bozduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Kadınlarda kortikosteroid tedavisi menstrüel düzensizliklere yol açabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kortikosteroidlerin araç veya makine kullanımı üzerindeki etkisi sistematik olarak incelenmemiştir. İstenmeyen etkiler (baş dönmesi, vertigo, görme bozuklukları ve yorgunluk gibi) kortikosteroid tedavisi sonrası oluşabilir. Etkilenme halinde, araç veya makine kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Uygulama yollarına ilişkin aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Intratekal/Epidual: Araknoidit, fonksiyonel gastrointestinal bozukluk/mesane disfonksiyonu, baş ağrısı, menenjit, paraparezi/parapleji, nöbet ve duyuşal bozukluklar.

Normal koşullar altında metilprednizolon tedavisi kısa süreli olarak kabul edilir. Ancak kortikosteroid tedavisi ile ilişkilendirilebilecek yan etki olasılığı, özellikle yüksek doz tedavisi gerçekleştiğinde düşünölmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Bu tür yan etkiler şunları içerir:

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

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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Enfeksiyon (enfeksiyonlara duyarlılığın ve enfeksiyon şiddetinin artışı, ciddi enfeksiyon klinik semptomlarının ve bulgularının baskılanması dahil), fırsatçı enfeksiyonlar, latent tüberkülozun reküransı (bkz. Bölüm 4.4), peritonit[#].

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

Bilinmiyor: Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda Kaposi sarkomunun meydana geldiği bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin bırakılması klinik remisyonla sonuçlanabilir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lökositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon dahil ilaç aşırı duyarlılığı reaksiyonları.

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın baskılanması dahil hipopituitarizm, steroid yoksunluk sendromu (ateş, miyalji, artralji, rinit, konjonktivit, ağrılı kaşıntılı cilt nodülleri ve kilo kaybı dahil), cushingoid.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Sodyum ve su tutulması, metabolik asidoz, bozulmuş glukoz toleransı, hipokalemi alkaloz, dislipidemi, artmış insülin ihtiyacı (veya diyabetik hastalarda oral hipoglisemik ajanlar), lipomatoz, iştah artışı (kilo artışına sebep olabilir), epidural lipomatoz.

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Bütün kortikosteroidler için affektif bozukluklar dahil geniş kapsamlı psikiyatrik reaksiyonlar (sinirli, öforik, deprese ve değişken duygudurum, ilaç bağımlılığı ve intihar düşünceleri gibi), psikotik reaksiyonlar (mani, delüsyon, halüsinasyon ve şizofreni dahil), davranış bozuklukları, sinirlilik, anksiyete, uyku bozuklukları, konfüzyon ve amnezi dahil kongnitif fonksiyon bozuklukları. Reaksiyonlar hem yetişkinlerde hem de çocuklarda görülebilir. Yetişkinlerde, ciddi reaksiyonların sıklığı %5-%6 olarak bildirilmiştir.

Kortikosteroidlerin geri çekilmesiyle psikolojik etkiler bildirilmiştir, sıklık bilinmemektedir.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Papilloödem ile artmış intrakraniyel basınç [Benign intrakraniyel hipertansiyon], nöbet, amnezi, bilişsel bozukluk, baş dönmesi, baş ağrısı.

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme (ayrıca bakınız Bölüm 4.4.)

Bilinmiyor: Posterior subkapsüler katarakt, ekzoftalmi, glokom, göz sinirlerine olası hasarla birlikte papilloödem, korneal veya skleral incelme, oftalmik viral veya fungal hastalığın alevlenmesi, korioretinopati.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Yatkın hastalarda konjestif kalp yetmezliği, aritmi.

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon, hipotansiyon, trombotik olaylar. Kızarma

Solunum yolu, boğaz ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Hıçkırık, pulmoner embolizm.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Peptik ülser (muhtemel peptik ülser delinmesi ve peptik ülser kanaması ile), Dispepsi, abdominal şişkinlik, ülseratif ösofaji, ösofaji, ösofajiyal kandidiyaz, karın ağrısı, karın şişkinliği, ishal, bulantı, kusma, gastrik

hemoraj, intestinal perforasyon, pankreatit. Özellikle hızlı uygulama ile ağızda kötü tat görülebilir.

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit†, karaciğer enzimlerinde artış (örn., artmış alanin aminotransferaz (ALT, SGPT), artmış aspartat aminotransferaz (AST, SGOT)).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Ekimoz, ciltte atrofi (ince, kırılgan cilt), anjiyoödem, ciltte çizgilenme, telenjektazi, akne, ciltte hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon, hirsutizm, kızarıklık, eritem, şiddetli kaşıntı, döküntü, ürtiker, hiperhidroz, peteşi (deride küçük mor, kırmızı veya kahverengi lekeler).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Büyüme gecikmesi, kas zayıflığı, patolojik fraktür, kas atrofisi, miyopati, osteoporoz, nöropatik atropati, osteonekroz, artralji, miyalji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Skleroderma Renal Kriz*

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Düzensiz menstruasyon, amenore.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Bozulmuş yara iyileşmesi, periferik ödem, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, yorgunluk, keyifsizlik.

Geri çekilme semptomları: Uzun süreli tedaviden sonra kortikosteroid dozunun çok hızlı bir şekilde azaltılması akut böbrek yetmezliği, hipotansiyon ve ölüme neden olabilir. Ancak bu, daha çok devamlı tedavinin uygulandığı durumlarda geçerlidir (bkz. Bölüm 4.4).

Araştırmalar

Bilinmiyor: Artmış intraoküler basınç, azalmış karbonhidrat toleransı, azalmış kan potasyumu (potasyum kaybı), artmış idrar kalsiyumu, artmış kan alkalik fosfatazı, artmış kan üresi, deri testlerine reaksiyonların baskılanması.

Yaralanma ve zehirlenme

Bilinmiyor: Tendon yırtılması (özellikle Aşil tendonu), spinal kompresyon fraktürü (vertebral kompresyon fraktürü)

† IV uygulama ile hepatit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Peritonit perforasyon, tıkanma veya pankreatit gibi bir gastrointestinal bozukluğun primer belirtisi veya semptomu olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

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

PREDNOL-L’nin akut doz aşımının klinik sendromu yoktur. Kortikosteroid ile doz aşımıyla akut toksisite ve/veya ölüm vakası nadirdir. Doz aşımı halinde, spesifik bir antidot mevcut değildir. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Metilprednizolon diyalize edilebilir. Kronik doz aşımını takiben adrenal süpresyon olasılığına karşı doz belli bir sürede kademeli olarak azaltılmalıdır. Böyle bir durumda, hastanın daha stresli bir duruma geçmesi halinde destek tedavi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik Hormonal Preparatlar (Seks Hormonları ve İnsülinler Hariç), Sistemik Kullanılan Kortikosteroidler, Sistemik Kullanılan Kortikosteroidler (Yalın), Glukokortikoidler
ATC Kodu: H02AB04

Metilprednizolon, hidrokortizonun en az beş katı etkiye sahip antienflatamuvan özellikleri olan bir kortikosteroiddir. Glukokortikoid ve mineralkortikoid etkilerinin güçlü şekilde ayrıştırılması, vücutta su ve tuz tutulumu insidansını azaltır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Metilprednizolon sodyum süksinatın intravenöz infüzyonundan sonra (20 dakika süreyle 30 mg/kg veya 30-60 dakika süreyle 1 g), yaklaşık 20 µg/mL doruk metilprednizolon konsantrasyonuna ulaşmıştır. Altı yetişkin gönüllüye yapılan tek 40 mg IV bolus enjeksiyonun ardından doruk metilprednizolon düzeyleri 42-47 µg/100 mL olarak bildirilmiştir. IM enjeksiyonla IV enjeksiyondan daha düşük doruk düzeyler elde edilse de, plazma düzeyleri metilprednizolon absorpsiyon oranı diğer uygulama yoluyla eşdeğer olduğundan uzun süre devam etmektedir. Metilprednizolonun 40 mg dozda 22 erkek yetişkine IM enjeksiyonundan sonra 2 saat içerisinde 33.67 µg/100 mL doruk plazma konsantrasyonuna ulaşmıştır.

Dağılım:

Metilprednizolon, dokulara yaygın dağılım gösterir, kan-beyin bariyerini geçer ve anne sütüne geçer. Sanal dağılım hacmi yaklaşık 1.4 L/kg'dır. İnsanlarda metilprednizolonun plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık %77'dir.

Biyotransformasyon:

Metilprednizolon başlıca globuline ve daha az albümine olmak üzere plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanır. Sadece serbest kortikosteroid farmakolojik etkilere sahiptir veya metabolize edilir. Metabolizma karaciğerde ve daha düşük bir boyutta böbrekte meydana gelir. İnsanlarda metilprednizolon karaciğerde inaktif metabolitlere metabolize edilir; en önemlileri 20 α -hidroksimetilprednizolon ve 20 β -hidroksimetilprednizolondur.

Karaciğerde metabolizma başlıca CYP3A4 ile gerçekleşir. (CYP3A4 aracılı metabolizma temelinde ilaç etkileşimleri listesi için bkz. Bölüm 4.5).

Birçok CYP3A4 substratı gibi metilprednizolon da doku dağılımını ve diğer ilaçlarla etkileşimleri etkileyen ATP-bağlayıcı kaset (ABC) taşıma proteini p-glikoprotein için bir substrat olabilir.

Eliminasyon:

Metabolitler idrarla atılır.

Total metilprednizolonun ortalama eliminasyon yarı-ömrü 1.8-5.2 saat aralığındadır. Toplam klirens yaklaşık 5 – 6 mL/dk/kg'dır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü normal sağlıklı yetişkinlerde 2.4-3.5 saat arasında ve uygulama yolundan bağımsız olarak değişmektedir.

Metilprednizolonun sağlıklı gönüllü yetişkinlere intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanmasından sonra toplam vücut klerensi yaklaşık 15-16 L/saat'tir. 22 yetişkin erkek gönüllüye tek doz 40 mg I.M. enjeksiyonu takiben 2 saat sonra, 33.67 mikrogram/100 mL pik metilprednizolon plazma seviyelerine ulaşılmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Metilprednizolon farmakokinetiği uygulama yolundan bağımsız olarak doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalar temelinde, beklenmedik bir tehlike tanımlanmamıştır. Tekrarlanan doz çalışmalarında görülen toksisiteler eksojen adrenokortikal steroidlere sürekli maruziyet ile meydana gelmesi beklenenlerdir.

Mutajenik potansiyel:

Metilprednizolon genotoksisite açısından resmi olarak değerlendirilmemiştir. Metilprednizolonun yapısal ilişkili analoglarının kullanıldığı çalışmalar bakteriler ve memeli hücrelerinde yürütülen kısıtlı çalışmalarda genetik mutasyonlar ve kromozom mutasyonları açısından potansiyel kanıt göstermemiştir.

Karsinogenik potansiyel:

Metilprednizolon kemirgen karsinogenisite çalışmalarında resmi olarak değerlendirilmemiştir. Fareler ve sıçanlarda karsinogenisite açısından test edilen diğer glukokortikoidlerle değişken bulgular elde edilmiştir. Bununla birlikte, yayınlanmış veriler budesonid, prednizolon ve triamsinolonu içeren çeşitli ilişkili glukokortikoidlerin erkek sıçanlara içme suyunda oral uygulama sonrası hepatoselüler adenomlar ve karsinomların insidansını artırabileceğini göstermektedir. Bu tümörijenik etkiler mg/m² bazında tipik klinik dozlardan daha düşük dozlarda meydana gelmiştir. Bu bulguların klinik açıdan ilişkisi bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi:

Metilprednizolon hayvan fertilité çalışmalarında değerlendirilmemiştir. Kortikosteroidlerin sıçanlara uygulandığında fertilitéyi azalttığı gösterilmiştir. Kortikosteron uygulanan erkek sıçanlarda fertilité üzerinde advers etkiler gözlenmiş olup, bunlar geri dönüşümlüdür. Azalmış kilo ve prostat ve seminal veziküllerde mikroskopik değişiklikler gözlenmiştir. İmplantasyon ve canlı fetüs sayısı azalmış olup, bu etkiler iyileşme döneminin sonunda çiftleşmeyi takiben görülmemiştir.

Gebelik sırasında insanlarda oral tedavi için genellikle kullanılabenzer dozlarda metilprednizolon ile tedavi edilen farelerin yavrularında artmış sıklıkta yarık damak gözlenmiştir.

İnsanlarda oral tedavi için kullanılabenzer ancak anneler için toksik olan bir dozda metilprednizolon ile tedavi edilen gebe sıçanların yavrularında artmış sıklıkta kardiyovasküler defektler ve azalmış vücut ağırlığı gözlenmiştir. Tersine, bir diğer çalışmada insanlarda oral tedavi için genellikle kullanılanın <1-18 katı dozlarla sıçanlarda teratojenik etki not edilmemiştir. İnsanlarda kullanılan düşük dozlarda metilprednizolon ile tedavi edilen gebe tavşanların yavrularında yüksek sıklıkta fetal ölüm ve çeşitli merkezi sinir sistemi ve iskelet anomalileri bildirilmiştir. Bu bulguların, insanlarda gebelikte metilprednizolon ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde malformasyon riski açısından ilgisi bilinmemektedir. Bildirilen teratojenik etkiler için güvenlilik marjini bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize ampul

Sodyum fosfat dibazik anhidr

Sodyum klorür

6.2. Geçimsizlikler

Perfüzyon izotonik çözeltilerde yapılmalıdır (serum fizyolojik veya glukoz).

6.3. Raf ömrü

48 ay

Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PREDNOL-L 250 mg enjeksiyonluk liyofilize toz, karton kutuda beyaz liyofilize toz içeren 1 adet renksiz Tip I cam ampul, 4 ml enjeksiyonluk su içeren 1 adet renksiz Tip I cam ampul ile birlikte bulunur.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No: 5
Levent, Şişli, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

124/27

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.06.1976
Ruhsat yenileme tarihi: 08.07.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ