

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Depo Medrol 40 mg/ml enjeksiyonluk süspansiyon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

40 mg metilprednizolon asetat

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Lokal ya da sistemik yoldan uygulanmak üzere geliştirilmiş steril, enjeksiyon için süspansiyon içeren flakon
Beyaz süspansiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ciddi eritema multiforme (Stevens- Johnson sendromu), bronşiyal astım, ilaç hipersensitivite reaksiyonları, anjiyonörotik ödem, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, fulmine veya disemine tüberküloz (uygun antitüberküloz ilaç tedavisi eşliğinde),gastrik aspirasyon, tb menenjit (uygun antitüberküloz ilaç tedavisi eşliğinde), osteoartrit (enflamatuvar ögeyle), enfeksiyonla ilintili olmayan sinovit, epikondilit, tenosinovit, plantar fasit, bursit, keloid, lokalize liken planus, lokalize liken simpleks kronikus, granüloma annulare, diskoid lupus eritematozus, alopesi areata.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Depo-Medrol başka herhangi bir süspansiyon ajanı veya solüsyon ile karıştırılmamalıdır. Süspansiyon ve kapta gözlemlenebildiği durumlarda, parenteral ürünler uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. İntramusküler, intraartiküler, periartiküler, intrabursal, intralezyonel veya tendon kılıfı içine uygulanır. İntratekal veya intravenöz uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8). İstenmeyen etkiler etkili en düşük dozun, minimum süreyle kullanılması halinde en aza indirilebilir (bkz. Bölüm 4.4). Depo-Medrol flakonları yalnızca tek doz kullanıma yöneliktir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Intramusküler - sürdürülebilir sistemik etki için:

Alerjik durumlar (astım, ilaç reaksiyonları), 80 – 120 mg (2 – 3 ml).

Dermatolojik durumlar, 40 – 120 mg (1 – 3 ml).



Romatizmal rahatsızlıklar ve kolajen hastalıkları (romatoid artrit, SLE), haftada 40 – 120 mg (1 – 3 ml).

Dozaj bireyselleştirilmelidir ve tedavi edilen duruma ve ciddiyetine bağlıdır.

İntramüsküler enjeksiyonların sıklığı klinik yanıtın süresine göre belirlenmelidir.

Tek bir 2 ml (80 mg) enjeksiyonun ortalama etkisinin yaklaşık iki hafta sürmesi beklenebilir.

Intraartiküler: Romatoid artrit, osteoartrit. DEPO-MEDROL'ün dozu, eklem büyüklüğüne ve hastalığın ağırlığına göre değişir. Gerektiğinde, ilk enjeksiyondan elde edilen rahatlamamanın derecesine bağlı olarak bir ila beş hafta veya daha uzun aralıklarla tekrarlanan enjeksiyonlar yapılabilir. Önerilen dozlar aşağıdadır:

Eklem büyüklüğü	Örnek	Doz
Büyük	Omuz, diz, ayak bileği	20-80 mg (0,5-2 mL)
Orta	Dirsek, el bileği	10-40 mg (0,25-1,0 mL)
Küçük	İntrafalangeal, metakarpofalangeal, sternoklaviküler, akromioklaviküler	4-10 mg (0,1-0,25 mL)

İntrabursal: Subdeltoid bursit, prepatellar bursit, olekranon bursit. Doğrudan uygulama için bursalara 4 – 30 mg (0,1 – 0,75 ml). Çoğu durumda tekrar enjeksiyona gerek yoktur.

İntralezyonel: Keloidler, lokalize liken planus, lokalize liken simpleks, granüloma annulare, alopesi areata ve diskoid lupus eritematozus. Dermatolojik durumlarda lokal etki olarak lezyona doğrudan uygulama için, 20-60 mg (0,5-1,5 ml). Büyük lezyonlar için doz 20 – 40 mg (0,5 – 1 ml) tekrarlanan lokal enjeksiyonlarla yapılır. Genellikle bir ila dört enjeksiyon kullanılır. Cilt beyazlamasına neden olacak nitelikteki malzemenin enjeksiyonundan kaçınılmalıdır, çünkü bu küçük nekroz bölgeleri ile sonuçlanabilir.

Periartiküler: Epikondilit. Etkilenen bölgeye 4 – 30 mg (0,1 – 0,75 ml) infiltre edilir.

Tendon kılıfı içine: Tenosinovit, epikondilit. Doğrudan tendon kılıfına uygulama için 4 – 30 mg (0,1 – 0,75 ml). Tekrarlayan veya kronik durumlarda tekrar enjeksiyonlar gerekebilir.

DEPO-MEDROL uygulanırken özel önlemlere uyulmalıdır. İntramüsküler enjeksiyonlar gluteal kaslara derinden uygulanmalıdır. İntravasküler uygulamadan kaçınmak için enjeksiyondan önce her zamanki aspirasyon tekniğine başvurulmalıdır. İntramüsküler enjeksiyon için tavsiye edilen dozlar yüzeysel veya subkütan olarak uygulanmamalıdır.

İntraartiküler enjeksiyonlar, ilgili eklem sinovyal boşluğuna hassas, anatomik lokalizasyon kullanılarak yapılmalıdır. Her bir eklem için enjeksiyon bölgesi, sinovyal boşluğun en yüzeysel olduğu ve büyük damar ve sinirlerin en az olduğu konuma göre belirlenir.



İntraartiküler uygulama için uygun bölgeler, diz, ayak bileği, el bileği, dirsek, omuz, falanks ve kalça eklemleridir.

Spinal eklemler, stabil olmayan eklemler ve sinovyal boşluğu olmayan eklemler uygun değildir. Tedavideki başarısızlık, çoğunlukla enjeksiyonun eklem içine yapılmamasından ileri gelir. Eklem içi enjeksiyonlar şu şekilde dikkatli bir şekilde yapılmalıdır: İğnenin sinovyal boşluğa doğru konumlandırılması sağlanır ve birkaç damla eklem sıvısı aspire edilir. Aspirasyon enjektörü daha sonra DEPO MEDROL içeren başka bir enjektör ile değiştirilmelidir. İğnenin pozisyonunu sağlamak için sinovyal sıvı aspire edilmeli ve enjeksiyon yapılmalıdır. Enjeksiyondan sonra eklem, sinovyal sıvı ile süspansiyonun karışmasına yardımcı olmak için hafifçe hareket ettirilir. Tedavi sonrasında hastanın iyileşme görülen eklemi aşırı kullanmamasına dikkat edilmelidir. Bu konudaki ihmal, steroidin olumlu etkilerini azaltarak, eklem bozulmasının artmasına neden olabilir.

İntrabursal enjeksiyonlar şu şekilde yapılmalıdır: Enjeksiyon bölgesinin çevresi steril bir şekilde hazırlanır ve yüzde 1'lik prokain hidroklorür(novakain) solüsyonu ile bölgede kabarcık oluşturulur. 20-24 gauge'lik steril enjektöre takılmış iğne, bursa içine sokularak eklem sıvısı aspire edilir. İğne yerinde bırakılır ve aspirasyon şırıngası, istenen dozu içeren küçük bir şırıngayla değiştirilir. Enjeksiyondan sonra iğne çekilir ve küçük bir pansuman uygulanır. Tenosinovit tedavisinde DEPO MEDROL'ün tendon dokusu yerine tendon kılıfı içine enjekte edilmesine dikkat edilmelidir. Aşıl tendonunda gerçek bir tendon kılıfının bulunmamasından dolayı DEPO-MEDROL buraya enjekte edilmemelidir.

Her enjeksiyonda genel steril önlemler alınmalıdır.

Uygulama şekli:

Kesin aseptik şartlarda uygulanması esastır.

Enjeksiyon yerinin çevresindeki bölge, steril duruma getirilir. Flakon kullanılmadan önce partikülleri homojen süspansiyon elde etmek için yavaşça çalkalanmalıdır.

DEPO-MEDROL intramüsküler, intraartikular, periartikular, intrabursal, intralezyonal ve tendon kılıfı içine enjeksiyon yoluyla kullanılır.

İntratekal ve intravenöz yolla kullanılmaz.

Her enjeksiyonda genel sterilizasyon önlemleri izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

DEPO-MEDROL böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Bebek ve çocuklarda dozaj azaltılabilir ancak yaş veya ağırlıktan ziyade, durumun ciddiyeti ve hastanın tedaviye cevabına göre yönetilmelidir.

Geriatrik popülasyon:

Önerildiği şekilde kullanıldığında, yaşlılarda dozda bir değişikliğin gerektiğini düşündürecek bir bilgi bulunmamaktadır.



Ancak, yaşı hastaların tedavisi, özellikle uzun dönemli ise, bu hastalarda kortikosteroidlerin genel yan etkilerinin daha ciddi sonuçları göz önüne alınarak planlanmalıdır ve yakın klinik gözlem gerekmektedir (bkz. Uyarılar/Önlemler)

4.3. Kontrendikasyonlar

DEPO-MEDROL,

- İçeriğinde bulunan etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenmiş yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda,
- Sistemik enfeksiyon durumunda enfeksiyona karşı spesifik tedavi almayan hastalarda,
- Potansiyel nörotoksik etkisi nedeniyle intratekal kullanımda,
- DEPO-MEDROL’ün intravenöz kullanımı kontrendikedir.
- DEPO-MEDROL akut enfeksiyonlarda lokal etki için yapılan eklem içi, bursa içi, tendon içi vb. enjeksiyonlarda kontrendikedir.
- DEPO-MEDROL ile sistemik tedavi, diğer sürrenal korteks steroidlerinde olduğu gibi, iyileşmemiş tüberküloz, peptik ülser, akut psikoz, Cushing Sendromu, Herpes simpleks keratiti, canlı virüs aşılarının (çiçek aşısı vb.) uygulanması sırasında ve su çiçeği hastalarında kontrendikedir.

Canlı veya canlı ve zayıflatılmış aşıların uygulanması, immünosupresif dozda kortikosteroid alan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İstenmeyen etkiler; minimum sürede en düşük dozun kullanılması ile minimize edilebilir. Hastalık aktivitesine göre uygun titrasyon için hastanın sık gözlenmesi gerekir (Bkz. Bölüm 4.2).

DEPO-MEDROL flakonları sadece tek doz kullanım içindir. Herhangi bir çoklu doz kullanımı kontaminasyona neden olabilir.

Intratekal/epidural uygulama yolları ile ilişkili ciddi medikal olaylar rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Damar içi enjeksiyondan kaçınmak için uygun önlemler alınmalıdır.

Aşıl tendonunda gerçek bir tendon kılıfının bulunmamasından dolayı DEPO-MEDROL buraya enjekte edilmemelidir.

Adrenal steroid kristalleri enflamatuvar reaksiyonları baskılarken, bunların varlığı hücresel elementlerin disintegrasyonuna ve bağ dokuyu oluşturan tabakada fizikokimyasal değişikliklere neden olabilir. Sonuç olarak sık olmamakla birlikte enjeksiyon yerinde dermal ve/veya subdermal değişiklikler sonucu deride çökme meydana gelebilir. Bu reaksiyonun oluşması enjekte edilen adrenal steroid miktarı ile değişmektedir. Rejenerasyon genellikle birkaç ay içerisinde veya adrenal steroid kristallerinin tümünün emilimi ile tamamlanır.



Dermal ve subdermal atrofi oluşma insidansını en aza indirmek için önerilen dozun üzerinde enjeksiyon yapılmamalıdır. Mümkün oldukça lezyonun olduğu bölgeye birden çok, küçük hacimli enjeksiyonlar yapılmalıdır. İntraartiküler ve intramüsküler enjeksiyon yapılırken dermis içerisine enjeksiyon yapılmamasına ve dermis içerisine sızıntı oluşmamasına dikkat edilmelidir. Subkütan atrofi insidansı yüksek olduğundan deltoid kas içerisine enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

Nadiren subkütan atrofi ve depigmentasyon vakaları rapor edildiğinden pigment yoğunluğu fazla olan hastaların kolayca görülebilecek yerlerindeki intralezyonel uygulamalar çok yüzeysel şekilde yapılmamalıdır.

DEPO-MEDROL'ün intraartiküler enjeksiyonunu takiben metilprednizolonun sistemik absorpsiyonu gerçekteşir. Lokal etkilerin yanı sıra sistemik etkilerin de olması beklenir.

Adrenal kortikal atrofi uzun süreli tedavi sonucunda görülür ve tedavinin sonlandırılmasından sonra birkaç ay daha sürebilir. Sistemik kortikosteroidleri fizyolojik dozlardan (yaklaşık 6 mg metilprednizolon) daha yüksek dozda ve 3 haftadan daha uzun süreli kullanan hastalarda tedavi aniden sonlandırılmamalıdır. Uygulanan dozun nasıl azaltılacağı sistemik kortikosteroid dozunun azaltılması sonucu hastalığın nüksetmeye ne kadar yatkın olduğu ile ilişkilidir. Tedavinin sonlandırılması sırasında hastalığın gidişatı klinik olarak izlenmelidir. Hastalık sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi ile tekrarlamıyorsa fakat hipotalamus hipofiz adrenal aksı baskılanması kesin değılse sistemik kortikosteroid dozu hızla fizyolojik dozlara düşürülebilir. Günde 6 mg metilprednizolon dozuna ulaşıldığında doz azaltılması hipotalamus hipofiz adrenal aksının geri dönüşü için yavaşlatılmalıdır.

Aşağıdaki uyarı ve önlemler **parenteral kortikosteroid** tedavisi alanlar için geçerlidir:

İntraartiküler enjeksiyon sonrasında belirgin ağrı artışı ile birlikte buna eşlik eden lokal şişlik, eklem hareketinin kısıtlanması, ateş ve kırıklık hissi septik artriti göstermektedir. Eğer bu komplikasyonlar oluşur ve sepsis tanısı konursa uygun bir antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır.

Daha önce enfekte olmuş bir eklemde lokal enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

Eklem içi kortikosteroidler eklemde enflamatuvar cevap riskinin artmasıyla özellikle de enjeksiyon sonucu bakteriyel enfeksiyon ile ilişkilidir. Özellikle tekrarlanan enjeksiyonlardan sonra charcot benzeri artropati gözlenmiştir. Enjeksiyon öncesinde eklem sıvısının varlığının uygun bir yol ile tespit edilmesi bakteriyel enfeksiyonun önlenmesinde gereklidir.

Kortikosteroidler sabit olmayan eklemlere enjekte edilmemelidir.

Enfeksiyonların veya kontaminasyonun önlenmesi amacıyla steril teknik kullanılmalıdır.

İntramüsküler yol ile verildiğinde emilimin daha yavaş olduğu gözlenmiştir.



İmmünosupresan Etkiler/ Enfeksiyonlara Karşı Artan Duyarlılık:

Kortikosteroidler enfeksiyonlara karşı duyarlılığı arttırabilir, bazı enfeksiyon belirtilerini gizleyebilir, mevcut enfeksiyonları şiddetlendirebilir, latent enfeksiyonların reaktivasyon veya şiddetlenme riskini arttırabilir ve bunların kullanımı sırasında yeni enfeksiyonlar gelişebilir. İnflamatuvar cevabın ve immün fonksiyonun baskılanması; fungal, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlılığı ve bunların ciddiyet derecesini arttırır. Klinik görünümü çoğu kez atipik olabilir ve farkına varılmadan ileri bir seviyeye ulaşabilir. Artan dozlarda kortikosteroidle birlikte enfeksiyöz komplikasyon olma olasılığı artar.

Akut enfeksiyon varlığında lokal etki için intrasinoviyal, intrabursal veya intratendinöz olarak uygulanmamalıdır.

Enfeksiyon gelişimi açısından izleyiniz ve gerektiğinde kortikosteroidlerin kesilmesi veya dozunun azaltılmasını değerlendiriniz.

İmmün sistemi baskılayıcı ilaçlar kullanan kişiler, sağlıklı bireylere kıyasla enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır. Örneğin su çiçeği ve kızamık bağışıklığı olmayan ve kortikosteroid kullanan çocuklar veya yetişkinlerde bu hastalıklar daha ciddi ve hatta ölümcül bir süreç izleyebilir.

Su çiçeği hastalığı normalde minör bir hastalık olmasına rağmen bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ölümcül olabilmektedir. Hastaların (veya çocukların ailelerinin) daha önce su çiçeği geçirdiği veya aşı olarak bağışık olup olmadıkları kesin değilse herpes zoster virüsü taşıyan veya su çiçeği geçirmekte olan insanlar ile yakın temastan kaçınmaları ve eğer bulaşma gerçekleşiyse acilen tıbbi tedavi altına alınmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Su çiçeğine karşı bağışıklık kazanmamış sistemik kortikosteroid alan veya geçmiş 3 ay içerisinde bu tedaviyi almış hastaların, su çiçeği ile temas edilmesinin ardından 10 gün içerisinde varicella/zoster immunoglobulin (VZIG) ile pasif olarak bağışıklık kazandırılması gerekmektedir. Su çiçeği tanısı konulmasıyla birlikte acil tıbbi tedavi gerekmektedir. Kortikosteroid tedavisi kesilmemelidir, dozunun arttırılması gerekebilir.

Bozulmuş immün yanıtı olanlara canlı aşılar verilmemelidir. Diğer aşılarla olan antikor yanıtı azaltılabilir.

DEPO-MEDROL, kortikosteroidin hastalığın tedavisinde bir antitüberküloz ajan ile birlikte kullanıldığı fulminant veya disemine aktif tüberküloz vakalarında kullanılmamalıdır. Latent tüberküloz veya tüberkülin reaktivitesi olan hastalarda kortikosteroidler kullanılıyorsa, hastalık tekrar oluşabileceğinden, yakın takip gereklidir. Uzatılmış kortikosteroid tedavisinde, bu hastalar kemoprofilaksi almalıdır.

Aynı zamanda faydalı ve zararlı etkilerin raporlandığı erken çalışmalarda kortikosteroidlerin septik şoktaki rolü tartışmalıdır. Yakın zamanda destekleyici kortikosteroidlerin adrenal yetmezliği olan ve septik şok geliştirmiş hastalarda faydalı olabileceği önerilmiştir. Ancak septik şokta rutin kullanımı önerilmemektedir.



Bir sistematik incelemede kısa süreli yüksek dozda kortikosteroidin kullanımı desteklenmemiştir. Ancak meta- analizler ve bir incelemede, daha uzun süreli (5- 11 gün) ve düşük dozda kortikosteroidin özellikle vazopressöre bağlı septik şok geçiren hastalarda ölüm oranını azaltabileceği önerilmiştir.

İmmün Sistem Etkileri:

Alerjik reaksiyonlar oluşabilir. Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda seyrek de olsa deri reaksiyonları ve anafilaktik/ anafilaktoid reaksiyonlar oluşabildiği için özellikle ilaç alerjisi öyküsü olan hastalarda ilaç verilmeden önce uygun önlemler alınmalıdır.

Endokrin Etkiler:

Kortikosteroidlerin uzatılmış periyotlardaki farmakolojik dozları hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin baskılanması (sekonder adrenokortikal yetmezlik) ile sonuçlanabilir. Ortaya çıkan adrenokortikal yetmezliğin derecesi ve süresi hastadan hastaya değişiklik gösterir ve doz, frekans, verilme zamanı ile glukokortikoid terapinin süresine bağlıdır. Bu etki alternatif gün terapisi kullanılarak azaltılabilir.

Ek olarak eğer glukokortikoidler birden bırakılırsa ölümcül sonuçlanabilen akut adrenal yetmezlik oluşabilir. İlaç kaynaklı sekonder adrenokortikal yetmezlik dozajın kademeli olarak azaltılmasıyla en aza indirgenebilir. Bu tip bağlantılı yetmezlik tedavinin sonlandırılmasından sonra aylarca sürebilir, bu yüzden bu süreçte oluşan herhangi bir stres durumunda hormon tedavisi tekrar verilmelidir.

Tuz ve/veya bir mineralokortikoid uygulaması yalnız mineralokortikoid salımı bozulduğunda gereklidir.

Glukokortikosteoroidlerin birden bırakılmasını takiben, adrenokortikal yetmezlikle ilgili görünmeyen steroid “bırakma sendromu” oluşabilir. Bu sendromun semptomları şu şekildedir: anoreksi, bulantı, kusma, uyuşukluk, baş ağrısı, ateş, eklem ağrısı, deskuamasyon, miyalji, kilo kaybı ve/veya hipotansiyon. Bu etkilerin düşük kortikosteroid seviyelerinden ziyade glukokortikosteroid konsantrasyonundaki ani değişimden ötürü olduğu düşünülmektedir.

3 hafta kadar sürdürülmüş sistemik kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi eğer hastalık tekrarlamaya yatkın değil ise uygundur. Hastaların genelinde 3 hafta için günlük 32 mg’a kadar olan metilprednizolon dozlarının ani kesilmesi klinik olarak belirgin hipotalamus hipofiz adrenal aks baskılanmasına neden olmaz. 3 haftalık veya daha az tedavi süresi olan aşağıdaki hasta gruplarında sistemik kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak azaltılması gerekmektedir:

- Sistemik kortikosteroidler ile özellikle 3 haftadan uzun süreli tekrarlayan tedaviler görenler.
- Uzun dönem tedaviyi takiben (aylar veya yıllar süresince) bir yıl içinde kısa dönem bir tedavi uygulandığında.



- Eksojen kortikosteroid tedavisi dışında adrenokortikal yetmezlik oluşması riski olan hastalarda.
- Günlük 32 mg metilprednizolondan daha fazla sistemik kortikosteroid alan hastalar.
- Tekrarlanan dozları akşam alan hastalar.

Glukokortikoidler Cushing sendromu ortaya çıkarabildiği veya ağırlaştırabildiğinden, Cushing hastalığı olan hastalarda glukokortikoidlerden kaçınılmalıdır.

Hipotiroidik olan hastalarda kortikosteroidlerin artan bir etkisi vardır.

Tirotoksik Periyodik Paralizi (TPP) hipertiroidizm ve metilprednizolon ile indüklenen hipokalemi hastalarında ortaya çıkabilir.

Metilprednizolon ile tedavi edilen ve kas güçsüzlüğü belirti veya semptomları gösteren hastalarda, özellikle hipertiroidi hastalarında TPP'den şüphelenilmelidir.

TPP'den şüpheleniliyorsa, kan potasyum seviyeleri derhal izlenmeli ve normal kan potasyum seviyelerinin geri kazanılmasını sağlamak için uygun şekilde yönetilmelidir.

Metabolizma ve Beslenme:

Metilprednizolon dahil kortikosteroidler kan glukozunu arttırabilir, önceden var olan diyabeti kötüleştirebilir ve uzun süreli kortikosteroid tedavisi alanları diabetes mellitus'a yatkın hale getirebilir.

Psikiyatrik Etkiler:

Hastalar ve/veya hasta bakımından sorumlu kişiler sistemik steroidler ile oluşabilecek olası psikiyatrik yan etkilere karşı uyarılmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.8.). Semptomlar genellikle tedaviden birkaç gün veya birkaç hafta sonra başlar. Yüksek doz ya da yüksek sistemik maruziyet, riskleri arttırabilir ancak, istenmeyen etkilerin seyri, ciddiyeti, tipi veya süresi ile ilgili öngörüle bulunmak için yeterli değildir. Çoğunlukla bu etkiler doz azaltılması veya kesilmesi ile düzelmesine rağmen spesifik tedaviye de ihtiyaç duyulabilir. Hastalar ve/veya hasta bakımından sorumlu kişiler, özellikle depresif duygu hali veya intihar düşüncesinin olduğu durumlarda, psikolojik semptomların ilerlemesinden endişe ederlerse medikal destek almaları konusunda teşvik edilmelidirler. Hastalar ve/veya hasta bakımından sorumlu kişiler sistemik steroidler ile tedavide sıklıkla olmasa bile, tedavi devam ederken ve dozun azaltılmasının ya da tedavinin kesilmesinin hemen ardından bu tür psikiyatrik bozuklukların oluşabileceği konusunda uyarılmalıdırlar.

Özellikle kendilerinde veya birinci derecede akrabalarında ciddi duygu durum bozuklukları olmuş veya halen var olan hastaların sistemik kortikosteroid uygulanması sırasında düzenli takip edilmeleri gerekir. Ayrıca depresif ve manik-depresif hastalığı olanlar ve geçmişte steroid psikoza oluşarlarda da bu durum geçerlidir.



Sinir Sistemi Etkileri:

Kortikosteroidler, nöbet bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kortikosteroidler, myastenia gravis hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Muskuloskeletal Etkiler bölümündeki miyopati ifadesi).

Kortikosteroid alan hastalarda, sıklıkla yüksek dozlarda uzun süreli kullanımda epidural lipomatozis raporlanmıştır.

Oküler Etkiler:

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı sonrasında görme bozuklukları rapor edilebilir. Eğer hasta bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlar gösterirse sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımının ardından rapor edilmiş olan katarakt, glokom veya santral seröz koryoretinopati (SSKR) gibi nadir hastalıkları içerebilen olası nedenlerin değerlendirilmesi için hastanın bir oftalmoloji uzmanına yönlendirilmesi düşünülmelidir. Santral seröz koryoretinopati, retina dekolmanına sebep olabilir.

Kortikosteroidlerin uzatılmış kullanımı posterior subkapsüler katarakt ve nükleer katarakt (özellikle çocuklarda), ekzoftalmus veya optik sinirlere olası hasar verebilecek ve mantar veya virüs kaynaklı sekonder oküler enfeksiyonların oluşmasını artırabilecek glokom ile sonuçlanabilen artmış intraoküler basınç oluşturabilir.

Kortikosteroidler oküler herpes simpleksi olan hastalarda olası korneal perforasyondan ötürü dikkatli kullanılmalıdır.

Kardiyak Etkiler:

Glukokortikoidlerin dislipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri, yüksek dozlar ve uzun süreli tedavi uygulandığı takdirde halihazırda kardiyovasküler risk faktörleri olan tedavi gören hastaları ek kardiyovasküler etkilere eğilimli hale getirebilir. Bu yüzden bu tip hastalarda kortikosteroidler en uygun şekilde verilmeli ve gerekirse ek kardiyak izleme ve risk modifikasyonu ile dikkat edilmelidir.

Kalp yetmezliği vakalarında sistemik kortikosteroidler sadece çok gerekli olduğu durumlarda ve dikkatle kullanılmalıdır.

Vasküler Etkiler:

Hipertansiyonu olan hastalarda kortikosteroidler dikkatle kullanılmalıdır.

Venöz tromboembolizm dahil olmak üzere kortikosteroidlerle tromboz rapor edilmiştir. Sonuç olarak tromboembolik hastalıkları olan veya bunlara eğilimi bulunabilecek hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gastrointestinal Etkiler:

Yüksek dozdaki kortikosteroidler akut pankreatite neden olabilir.



Tedavi süresince karşılaşılan peptik ülserlerden tek başına kortikosteroidlerin sorumlu olup olmadığı konusunda evrensel bir kabul yoktur ancak glukokortikoid tedavisi peptik ülser semptomlarını belirli bir ağrı olmaksızın perforasyon veya kanama olacak şekilde maskeleyebilir. Glukokortikoid tedavisi peritonit veya perforasyon, obstrüksiyon veya pankreatit gibi gastrointestinal hastalıklarla ilgili diğer belirtileri veya semptomları maskeleyebilir. Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile kombine edildiğinde gastrointestinal ülser geliştirme riski yükselir.

Kortikosteroidler artan perforasyon, apse veya diğer piyojenik enfeksiyon olasılığı varsa spesifik olmayan ülseratif kolitlerde dikkatle kullanılmalıdır. Steroidlerin direkt veya birleşik tedavi olarak kullanıldığı durumlarda divertikülit, yeni intestinal anastomoz, aktif veya latent peptik ülserde dikkatli kullanılmalıdır.

Hepatobiliyer Etkiler:

Akut hepatit veya karaciğer enzim artışı dahil ilaç kaynaklı karaciğer hasarlanmalarına döngüsel verilen IV metilprednizolon (genelde başlangıç dozu > 1 g/gün) sebep olabilir. Seyrek hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Başlaması birkaç hafta veya daha uzun sürebilir. Bildirilen vakaların çoğunluğunda tedavinin sonlandırılmasının ardından yan etkilerin devam etmediği gözlenmiştir. Bu sebeple uygun izleme gereklidir.

Kortikosteroidler karaciğer yetmezliği veya sirozu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Muskuloskeletal Etkiler:

Çoğu nöromusküler iletim hastalarında (myastenia gravis gibi) veya nöromusküler bloke edici ilaçlar (örn. pankuronyum) gibi antikolinerjiklerle eş zamanlı tedavi alan hastalarda yüksek dozda kortikosteroid kullanımı ile akut miyopati rapor edilmiştir. Bu akut miyopati yaygındır, oküler ve respiratuar kasları da içerebilir ve kuadriparezi ile sonuçlanabilir. Kreatin kinaz yükselmesi oluşabilir. Rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Kortikosteroidleri bıraktıktan sonra klinik gelişim veya iyileşme için aylar, hatta yıllar gerekebilir.

Osteoporoz genel fakat seyrek olarak tanınan, uzun süreli ve yüksek dozda glukokortikoid ile ilişkilendirilmiş bir yan etkidir.

Renal ve Üriner Hastalıklar:

Sistemik sklerozisi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır çünkü metilprednizolon dahil kortikosteroidler ile artan skleroderma renal krizi insidansı gözlemlenmiştir. Kan basıncı ve renal fonksiyon (s-kreatinin) bu yüzden düzenli olarak denetlenmelidir. Renal krizden şüphelenildiğinde kan basıncı dikkatle kontrol edilmelidir.

Kortikosteroidler renal yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.



Araştırmalar:

Ortalama ve yüksek dozlarda hidrokortizon veya kortizon kan basıncının, tuz ve su retansiyonunun ve artan potasyum atılımında yükselmeye yol açabilir. Bu etkilerin yüksek dozlarda kullanıldığı zamanlar haricinde sentetik türevleriyle oluşması daha az olasıdır. Besinsel tuz kısıtlaması ve potasyum ilavesi gerekebilir. Bütün kortikosteroidler kalsiyum atılımını artırır.

Steroidler elektrolit dengesinin bozulmasına /potasyum azalmasına neden olabildiği için digoksin gibi kardiyoeaktif ilaçlar alanlarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Yaralanma, Zehirlenme ve Prosedürel Komplikasyonlar:

Sistemik kortikosteroidler travmatik beyin yaralanmasını tedavi etmek için endike değildir ve bu amaçla kullanılmamalıdır. Çok merkezli bir çalışma metilprednizolon sodyum süksinat verilmiş olan hastaların yaralanmadan 2 hafta ve 6 ay sonrasında plaseboya kıyasla mortalitesinin arttığını ortaya çıkarmıştır. Metilprednizolon sodyum süksinat tedavisi ile sebepsel bir ilişki ise henüz kurulmamıştır.

Diğer:

Hastalar, riski minimize etmek için alınması gereken önlemler hakkında açık bilgi veren ve reçete edenin, ilacın, dozajın ve tedavi süresinin detaylarını sağlayan “Steroid Tedavisi” kartı taşımalıdır.

Kortikosteroidler tromboflebitlere yatkınlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kobisistat içeren ürünler dahil olmak üzere CYP3A inhibitörleriyle beraber verilen tedavinin sistemik yan etki riskini artırması beklenir. Faydası, artan sistemik kortikosteroid yan etki riskine ağır basmadığı sürece kombinasyondan kaçınılmalıdır, Kombinasyon verildiği durumlarda hastalar sistemik kortikosteroid yan etkilere karşı gözlemlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Aspirin ve streoid olmayan antiinflamatuvar ajanlar kortikosteroidlerle bir arada kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Sistemik kortikosteroidlerin verilmesinden sonra ölümcül olabilen feokromositoma krizleri rapor edilmiştir. Kortikosteroidler uygun risk/ yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra şüphe edilen veya tanımlanmış feokromositoması olan hastalara verilmelidir.

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



Pediyatrik popülasyon:

Kortikosteroidler bebeklik, çocukluk ve ergenlik çağında geri dönüşümsüz olabilecek şekilde büyüme yavaşlamasına neden olurlar. Uzatılmış kortikosteroid tedavisinde bebek ve çocukların büyüme ile gelişimi dikkatli şekilde gözlenmelidir. Tedavi mümkün olabilecek en düşük dozda ve en kısa sürede yapılmalıdır. Bu tip bir kullanım en ciddi endikasyonlarla sınırlandırılmalıdır.

Uzatılmış kortikosteroid tedavisi alan bebek ve çocuklar yükselmiş intrakraniyal basınç sebebiyle özellikle risk altındadırlar.

Yüksek dozda kortikosteroid çocuklarda pankreatit gelişimine sebep olabilir.

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 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) substratıdır ve başlıca CYP3A4 enzimi ile metabolize edilir. CYP3A4, erişkin insanların karaciğerinde en fazla miktarda bulunan CYP alt ailesine ait baskın enzimdir. Hem endojen, hem de sentetik kortikosteroidler için temel Faz I metabolik basamak olan steroidlerin 6β-hidroksilasyonunu katalizler. Başka birçok bileşik de CYP3A4'ün substratıdır; bunlardan bazılarının (ve yanı sıra başka ilaçların), CYP3A4 enziminin indüksiyonu (upregülasyon) ya da inhibisyonu yoluyla glukokortikoid metabolizmasını değiştirdiği gösterilmiştir.

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

CYP3A4 İNDÜKLEYİCİLERİ – CYP3A4 aktivitesini indükleyen ilaçlar genellikle karaciğer klirensini artırır ve böylece CYP3A4 substratı olan ilaçların plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Hedeflenen sonucun elde edilmesi için eş zamanlı uygulamada metilprednizolon dozajının artırılması gerekebilir.

CYP3A4 SUBSTRATLARI – Başka bir CYP3A4 substratı varlığında, metilprednizolonun karaciğer klirensi etkilenebilir ve buna göre dozaj ayarlamaları gerekebilir. İki ilaçtan birinin tek başına uygulanmasıyla ilişkili advers olayların, eş zamanlı uygulamada meydana gelme olasılığı artabilir.

1. Metilprednizolon ve siklosporinin (CYP3A4 inhibitörü ve substratı) eş zamanlı kullanımı ile konvülsiyonlar bildirilmiştir. Siklosporin ile metilprednizolonun eş zamanlı kullanımı ile metabolizması karşılıklı olarak inhibe olur; bu durum iki ilaçtan birinin ya da her ikisinin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Bu nedenle, bu iki ilacın tek başına kullanımı ile ilişkili advers olayların, eş zamanlı uygulamada oluşması daha olasıdır.



2. Rifampisin (antibiyotik CYP3A4 indükleyici), rifabutin, karbamazepin (antikonvülzan CYP3A4 indükleyici ve substratı), fenobarbiton ve fenitoin (antikonvülzan CYP3A4 indükleyici), primidon ve aminoglutetimid (aromataz inhibitörü) gibi karaciğer enzimlerini indükleyen ilaçların kortikosteroidlerle birlikte kullanılması, kortikosteroidlerin metabolizmasının artmasına, dolayısıyla etkilerinin azalmasına yol açar. Aminoglutetimid kaynaklı adrenal baskılama, uzatılmış glukokortikoid tedavisinden ötürü gerçekleşen endokrin değişikliklerinden olabilir.
Bir antibakteriyel ilaç olan izoniyazidin asetilasyon oranı ve klirensi (CYP3A4 inhibitörü) metilprednizolon tarafından artırılabilir.
3. Antibiyotik/ Antimikotikler- Eritromisin gibi ilaçlar (makrolid antibakteriyel CYP3A4 inhibitörü ve substratı), itrakonazol ve ketokonazol (antifungal CYP3A4 inhibitör ve substratı) kortikosteroidlerin metabolizmasını engelleyebilir ve bu yolla klirenslerini azaltabilir.
Troleandomisin (CYP3A4 inhibitörü); klaritromisin, eritromisin, itrakonazol ve ketokonazol (CYP3A4 inhibitörleri ve substratları) kadar metilprednizolonun etkilerini ve yan etkilerini arttırabilir.
4. Steroidler myastenia graviste kullanılan antikolinesterazların etkilerini azaltabilirler. Antihipertansiflerin ve diüretiklerin istenilen etkileri kortikosteroidler ile antagonize olmaktadır ve asetazolamidin hipokalemik etkisi, kıvrım diüretiklerinin, tiazid diüretiklerinin ve karbenoksolonun etkileri artmaktadır.
Yüksek doz kortikosteroidlerin ve nöromusküler bloke edici ilaçlar gibi antikolinerjiklerin eş zamanlı uygulamasıyla, bir akut miyopati bildirilmiştir. (Bkz. bölüm 4.4).
Kortikosteroid alan hastalarda, pankuronyum ve vekuronyumun nöromusküler bloke edici etkilerinin antagonize olduğu bildirilmiştir. Tüm rekabetçi nöromusküler blokerler ile bu etkileşimin oluşması beklenebilir.
5. Metilprednizolonun, oral antikoagülanlar üzerindeki etkisi değişkendir. Kortikosteroidler ile birlikte kumarin antikoagülanlarının kullanılması sonucu antikoagülanların etkisi artabilir bu yüzden oluşabilecek spontan kanamaların önlenmesi ve hedeflenen antikoagülan etkilerin korunması için INR ve protrombin zamanlarının yakından takibi gereklidir. Kortikosteroidlerle eş zamanlı verildiğinde, antikoagülanlara ait etkilerin azaldığı yönünde veriler bulunmaktadır.
6. Kortikosteroidlerin NSAİİ'ler ile birlikte verilmesi durumunda, gastrointestinal kanama ve ülserleşme insidansı artabilir.
Metilprednizolon, yüksek doz aspirinin klirensini arttırabilir ki bu durum azalmış salisilat serum düzeylerine sebep olabilir. Metilprednizolon tedavisinin sonlandırılması artan salisilat serum düzeylerine, bu da salisilat toksisitesi riskinde artışa yol açabilir. Hipotrombinemide salisilatlar ve NSAİİ'ler kortikosteroidler ile dikkatli kullanılmalıdır.
7. Antidiyabetikler- Kortikosteroidler kan glukoz konsantrasyonlarını arttırabileceğinden antidiyabetik ajanların dozajlarının ayarlanması gerekebilir.
8. Antiemetikler- Aprepitant ve fosaprepitant (CYP3A4 inhibitörleri ve substratları)
9. Antiviraller- HIV proteaz inhibitörleri:
 - 1) İndinavir, ritonavir ve farmakokinetik iyileştiriciler (kobisistat) (CYP3A4 inhibitörleri ve substratları) kortikosteroidlerin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir.



- 2) Kortikosteroidler HIV-proteaz inhibitörlerin metabolizmalarını indükleyerek plazma konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilirler.
10. Kalsiyum kanal blokerleri- Diltiazem (CYP3A4 inhibitörü ve substratı)
11. Kontraseptifler (oral)- Etinilestradiol/ noretindron (CYP3A4 inhibitörleri ve substratı)
12. Siklofosfamid ve takrolimus gibi diğer immünosupresanlar CYP3A4'ün substratlarıdır.
13. Potasyum azaltıcı ajanlar- Kortikosteroidler potasyum- azaltıcı ajanlar (örn. diüretikler) ile beraber verilirken, hipokalemi gelişimi için hastalar yakinen izlenmelidir. Ayrıca kortikosteroidlerin amfoterisin B, ksantan veya beta2 agonistleriyle eş zamanlı kullanımı ile artan hipokalemi riski bulunur.
14. Greyfurt suyu- CYP3A4 inhibitörü.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir veri bulunmamaktadır. CYP3A4 inhibitörü ve substratı olan etinilestradiol/ noretindron içeren oral kontraseptifler kullanıldığında metilprednizolon klerensi azalabileceğinden metilprednizolon dozunun ayarlanması gerekebilir.

Gebelik dönemi

Kortikosteroidlerin plasentadan geçme yetisi bağımsız ilaçlar arasında değişir fakat DEPO-MEDROL plasentadan geçer. Bir retrospektif çalışma kortikosteroid alan annelerden doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı olasılığının arttığını göstermiştir. İnsanlarda düşük doğum ağırlığı riskinin doz ile bağlantılı olduğu ve daha düşük kortikosteroid dozları verildiğinde minimize edilebileceği görünmektedir.

Kortikosteroidler hamile kadınlara verildiğinde konjenital anomalilere yol açıyor gibi görünmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve- veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve- veya/ doğum /ve- veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelikte kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Gebe hayvanlara kortikosteroidlerin uygulanması fetüs üzerinde yarı damak, intrauterin gelişme geriliği gibi anomalilere neden olur ve beyin gelişmesini etkiler. Erkeklerde kortikosteroidlerin konjenital anomali insidansını arttırdığını gösteren bir kanıt yoktur fakat uzun dönem boyunca gebe kadınlarda kullanılması intrauterin gelişme geriliği riskini arttırmaktadır. Kortikosteroidlere prenatal maruziyet sonrası hipoadrenalizm gözlenebilir, fakat genellikle doğum sonrası spontan olarak düzelir ve nadir olarak klinik önemlilik taşır.



Kortikosteroidlere intrauterin maruz kalan infantlarda neonatal adrenal yetmezlik seyrek gibi görünse de, önemli dozda kortikosteroide maruz kalanlar dikkatlice gözlenmeli ve adrenal yetmezlik işaretleri için değerlendirilmelidir. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, kortikosteroidlerin anneye ve çocuğa sağlayacağı risk-yarar profili göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak kortikosteroidlerin gerekli olduğu durumda normal gebelik geçiren hastalara gebe olmadıkları zamandaki gibi muamele edilmelidir.

Metilprednizolon ile yeterince insan üreme çalışmaları yapılmadığından bu tıbbi ürün hamilelik sırasında sadece anne ve fetüse fayda-risk oranının dikkatlice değerlendirilmesinin ardından kullanılmalıdır.

Gebelik esnasında uzun zamanlı kortikosteroid verilen annelerin bebeklerinde katarakt gözlenmiştir.

Laktasyon dönemi

Kortikosteroidler anne sütüne az miktarda geçerler. Fakat günlük 40 mg doza kadar metilprednizolon infantta sistemik etkiler oluşturmaz. Bu dozdan daha yüksek dozlar alan annelerin bebekleri belli derecede adrenal baskılama yaşayabilir ama emzirmenin sağlayacağı faydanın herhangi bir teorik riskten daha ağır basması daha olasıdır.

Anne sütüne dağılan kortikosteroidler emzirilen bebeklerde endojen glukokortikoid üretimini engelleyebilir. Bu tıbbi ürün emzirme sırasında sadece anne ve bebeğe fayda-risk oranının dikkatlice değerlendirilmesinin ardından kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite

Hayvan çalışmalarında kortikosteroidlerin fertiliteyi bozduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kortikosteroidlerin araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Kortikosteroidlerle tedavi sonrasında sersemlik, baş dönmesi, görme bozuklukları ve yorgunluk gibi istenmeyen etkiler görülmesi olasıdır. Eğer olumsuz bir etki görüldüyse hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hipotalamik- hipofiz- adrenal baskılanma dahil olmak üzere kortikosteroidlerin kullanımıyla görülmesi muhtemel yan etkilerin insidansı ilacın rölatif potensi, dozajı, uygulama zamanı ve tedavinin süresi ile ilişkilidir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre 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).



Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor : Enfeksiyon (baskılanan klinik semptom ve işaretlerle beraber artan duyarlılık ve enfeksiyon ciddiyeti dahil olmak üzere), fırsatçı enfeksiyon, enjeksiyon yerinde enfeksiyon, peritonit[#], tekrarlayan dormant tüberküloz

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Lökositoz

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : İlaç hipersensitivitesi, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor : Cushingoid, Hipotalamik hipofiz adrenal aks baskılanması sonucu yoksunluk belirtileri(uzun süreli kullanım sonrasında kortikosteroid dozunun aniden kesilmesi akut adrenal yetmezlik, hipotansiyon ve ölüme sebep olabilir. Ancak bu devamlı tedavi gerektiren endikasyonu olan kortikosteroidlerde daha geçerlidir [Bkz. Bölüm 4.4]. Bırakma sendromu ateş, miyalji, artralji, rinit, konjunktivit, ağrılı ve kaşıntılı cilt nodülleri ile kilo kaybını içerecek şekilde olabilir)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor : Metabolik asidoz, bozulmuş glukoz toleransı, sodyum retansiyonu, sıvı retansiyonu, insülin (veya diyabetiklerde oral hipoglisemik ajanların) ihtiyacının artması*, hipokalemi alkaloz, dislipidemi, artan iştah (kilo artışı ile sonuçlanabilir), lipomatozis

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor : Duygusal rahatsızlık (depresyon, öfori hali, duygusal labilite, ilaç bağımlılığı, intihar düşüncesi). Mod değişiklikleri, anormal davranış, insomnia, psikotik davranışlar (mani, delüzyon, halüsinasyon, şizofreni [ağırlaşması] dahil), konfüzyonel durum, mental rahatsızlık, anksiyete, kişilik değişimi çocuklarda sıkça görülür. İrritabilite (çocuklar ve yetişkinlerde)

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Papilla ödemiyle intrakraniyal basınç artışı (benign intrakraniyal hipertansiyon), nöbet, amnezi, bilişsel bozukluk, baş dönmesi, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Bilinmiyor : Katarakt, glokom, ekzoftalmi, bulanık görüş (Bkz. Bölüm 4.4), koryoretinopati, yüz ve baş çevresinde intralezyonel tedavinin eşlik ettiği seyrek körlük vakaları*, optik sinire hasar vermesi olası olan artan intraoküler basınç, korneal veya skleral incelme, oftalmik viral veya fungal hastalığın alevlenmesi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor : Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor : Duyarlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği



Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor : Hipertansiyon, hipotansiyon, arteriyal embolizm, trombotik olaylar, cilt kızarması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor : Pulmoner emboli, hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor : Olası peptik ülser perforasyonu ve kanamasıyla peptik ülser, gastrik kanama, intestinal perforasyon, pankreatit, ülseratif özofajit, özofajit, karın ağrısı, karında şişlik, ishal, dispepsi, bulantı

Hepatobiliyer hastalıklar

Bilinmiyor : Hepatit, karaciğer enzimlerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor : Anjiyoödem, kıllanma, peteşi, ekimoz, deri atrofisi, eritem, hiperhidrozis, deri çatlakları, deri hiperpigmentasyonu, kızarıklık, prurit, ürtiker, akne, deri hipopigmentasyonu,

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor : Büyüme geriliği, osteoporoz, kas zayıflığı, osteonekroz, patolojik kırılma, kas atrofisi, miyopati, rabdomiyoliz, nöropatik atropati, artralji, miyalji, enjeksiyon sonrası ağrının alevlenmesi (eklem içi, periartiküler ve tendon kılıfı enjeksiyonlarını takiben)*

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor : Menstrüasyon düzensizliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor : Steril apse, bozulmuş iyileşme, periferik ödem, yorgunluk, halsizlik enjeksiyon bölgesinde reaksiyon,

Araştırmalar

Bilinmiyor : Kan potasyumunda düşme, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kan alkalik fosfat artışı, karbonhidrat toleransında azalma, idrarda kalsiyum artışı, cilt testindeki reaksiyonların baskılanması*, kandaki ürede artış

Yaralanma ve zehirlenme

Bilinmiyor : Özellikle aşil tendonu olmak üzere tendon kopması, spinal kompresyon kırığı. Sistemik kortikosteroidler travmatik beyin yaralanmaları için endike değildir ve bunun için kullanılmamalıdır.

Önerilen kullanım şekilleriyle ve bunların dışında kullanılması durumunda aşağıda listelenmiş istenmeyen reaksiyonlar görülebilir.

*MedDRA sisteminde tercih edilen bir terim değil



#Peritonit; perforasyon, obstrüksiyon veya pankreatit gibi bir gastrointestinal bozukluğun birincil belirti veya semptomu olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

İntratekal/Epidural: Genel sistemik kortikoid kullanımı ile görülen advers reaksiyonlar, baş ağrısı, menenjit, paraparez/parapleji, beyin-omurilik sıvısı anormallikleri, bulantı, kusma, terleme, araknoidit, fonksiyonel gastrointestinal hastalık/idrar torbası disfonksiyonu, nöbet, duyuşsal bozukluklar.

İntratekal veya intravenöz uygulanmamalıdır. İntratekal/epidural uygulama yolları ile ilişkili ciddi medikal olaylar rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Ekstradural: Yaralarda açılma, sfinkter kontrolünde bozulma.

İntranazal: Kalıcı veya geçici körlük, rinit.

Oftalmik (Subkonjunktival): Kızarıklık veya kaşınma, apse, enjeksiyon alanında kabuklanma, enjeksiyon alanında artık, göz içi basıncında artma, görme azalması- körlük, enfeksiyon.

Değişik enjeksiyon alanları (Sfenopalatin gangliyon, kafa derisi, tonsiller bölge): Körlük

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

Aşırı dozda kullanımı takiben doz seviyelerinin kademeli olarak ve zamana yayılarak azaltılmasıyla adrenal baskılama olasılığına karşı önlem alınmalıdır. Bu tip bir olayda hastanın ileride gerçekleşebilecek herhangi bir travmatik atak sırasında desteklenmesi gerekebilir.

Kortikosteroidlerin aşırı dozunu takiben raporlanan akut toksisite ve/ veya ölüm seyrekdir. Aşırı doz durumunda spesifik bir antidot yoktur, tedavi destekleyici ve semptomatiktir.

Metilprednizolon diyalizlenebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik hormonal preparatlar, seks hormonları ve insülinler hariç, Sistemik kullanım için kortikosteroidler, Sistemik kullanım için kortikosteroidler, düz,



Glukokortikoidler

ATC kodu: H02AB04

Metilprednizolon asetat sentetik bir glukokortikoiddir. Antienflamatuvar etki gücü prednizolondan fazla, su ve tuz retansiyonuna yol açma eğilimi ise daha azdır. Romatoid artrit, osteoartrit, bursit ve benzer inflamatuvar durumları tedavi etmek için aköz solüsyon eklemlere ve yumuşak dokulara enjekte edilebilir. Uzatılmış sistemik etki için intramüsküler yoldan uygulanabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sekiz gönüllüden oluşan bir kurum içi çalışma tek bir 40 mg intramüsküler DEPO-MEDROL dozunun farmakokinetiğini belirlemiştir. Bağımsız doruk plazma konsantrasyonlarının ortalaması $14,8 \pm 8,6$ ng/mL, bağımsız doruk zamanının ortalaması $7,25 \pm 1,04$ saat ve eğri altındaki alan (EAA) ortalaması $1354,2 \pm 424,1$ ng/mL x saat (Gün 1-21).

Dağılım:

Metilprednizolon; dokulara geniş ölçüde dağılır, kan-beyin bariyerini geçer ve anne sütünde salgılanır. Görünür dağılım hacmi yaklaşık 1,4 L/kg'dır. Metilprednizolonun insanlarda plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık %77'dir.

Biyotransformasyon:

Metilprednizolon karaciğerde aktif metabolitlerine metabolize olur, bunların en önemlileri 20 α -hidroksimetilprednizolon ve 20 β -hidroksimetilprednizolondur. Karaciğerde metabolizma başlıca CYP3A4 yoluyla gerçekleşir (CYP3A4 aracılı metabolizmaya dayalı ilaç etkileşimlerinin listesi için bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Birçok CYP3A4 substratı gibi metilprednizolon, ayrıca ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı protein p-glikoprotein için bir substrat olabilir ve bu doku dağılımını ve diğer ilaçlarla etkileşimi etkileyebilir.

Eliminasyon:

Toplam metilprednizolonun ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 1,8 ile 5,2 saat arasındadır. Toplam klirens yaklaşık olarak 5 ile 6 ml/dk/kg arasındadır.

Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. Metilprednizolon hemodiyalizlenebilir.

Metilprednizolon asetatın çözünürlüğü, metilprednizolondan daha düşüktür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metilprednizolonun farmakokinetik özellikleri, uygulama yolundan bağımsız şekilde lineerdir.



Hastalardaki karakteristik özellikler

Veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel güvenilirlik farmakolojisi ve tekrarlayan doz toksisitesi çalışmalarında beklenmeyen bir tehlikeye rastlanmamıştır. Tekrarlayan doz çalışmalarında görülen toksisite eksojen adrenokortikal steroide düzenli olarak maruz kalındığında beklenen türdendi.

Mutajenik potansiyel:

Metilprednizolon resmi olarak genotoksisite açısından değerlendirilmemiştir. Yapısal olarak ilişkili metilprednizolon analoglarının kullanıldığı çalışmalar, bakteri ve memeli hücrelerinde yapılan sınırlı çalışmalarda genetik ve kromozom mutasyon olasılığına dair bir kanıt göstermemiştir.

Karsinojenik potansiyel:

Metilprednizolon, kemirgen karsinogenisite çalışmalarında resmi olarak değerlendirilmemiştir. Farelerde ve sıçanlarda kanserojenlik için test edilen diğer glukokortikoidlerle değişken sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, yayınlanan veriler, budesonid, prednizolon ve triamsinolon asetonid dahil olmak üzere birkaç ilgili glukokortikoidin, erkek sıçanlara içme suyu ile oral uygulamadan sonra hepatosellüler adenom ve karsinom vakalarını artırabildiğini göstermektedir. Bu tümörijenik etkiler, mg/m² bazında tipik klinik dozlardan daha düşük dozlarda meydana gelmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Reproduktif toksisite:

Metilprednizolon, hayvan fertilité çalışmalarında değerlendirilmemiştir. Sıçanlara verildiğinde kortikosteroidlerin fertilitéyi azalttığı gösterilmiştir. Kortikosteron uygulanan erkek sıçanlarda fertilité üzerinde advers etkiler gözlemlenmiş ve geri dönüşümlü olmuştur. Prostat ve seminal veziküllerde ağırlık azalması ve mikroskobik değişiklikler gözlenmiştir. İmplantasyon ve canlı fetüs sayısı azalmıştır ve bu etkiler iyileşme döneminin sonunda çiftleşmeyi takiben ortaya çıkmamıştır.

Hamileliklerinde insanlarda oral tedavide kullanılan doza yakın miktarda metilprednizolon ile tedavi edilen farelerin yavrularında artan yarı damaklı olma sıklığı gözlenmiştir.

Hamileliklerinde insanlarda oral tedavide kullanılan doza yakın miktarda metilprednizolon ile tedavi edilen ama bu dozun anneye toksik olduğu sıçanların yavrularında artan kardiyovasküler defekt sıklığı ve azalmış vücut ağırlığı gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise insanlarda oral tedavide kullanılan dozun <1-18 katı ile sıçanlarda hiçbir teratojenik etki kaydedilmemiştir. İnsanlarda kullanılan dozdan daha az metilprednizolonla tedavi edilen hamile tavşanların yavrularında yüksek sıklıkta fetal ölüm ve merkezi sinir sistemi ile iskelet anomalileri rapor edilmiştir.



Bu bulguların hamileliklerinde metilprednizolonla tedavi edilen annelerin yavrularındaki sakatlık riski ile ilgisi bilinmemektedir. Raporlanmış teratojenik etkilerin güvenlik payı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polietilen glikol
Sodyum klorür
Mristil-gamma-pikolinyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

DEPO-MEDROL, fiziksel geçimsizlik olasılığı nedeniyle başka bir süspansiyon ya da çözeltiyle karıştırılmamalıdır. Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 mL'de 40 mg steril metilprednizolon asetat süspansiyonu içeren 1 mL'lik tip I cam flakonlarda.

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

Pfizer PFE İlaçları A.Ş
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul



8. RUHSAT NUMARASI

223/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28/01/2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

