

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREDNOL® 16 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir tablette;

**Etkin madde:**

Metilprednisolon 16 mg

**Yardımcı madde(ler):**

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen) ~91,5 mg

Sodyum nişasta glikolat 11,3 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, yuvarlak, düz yüzeyli, tek çentikli tablet

Çentik fonksiyonel değildir ve tableti eşit parçalara bölmek için kullanılamaz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PREDNOL glukokortikoid etkinliğinin istendiği şu gibi durumlarda endikedir:

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

Romatizmal hastalıklar: Kısa süre için yardımcı tedavi olarak verilmek üzere (hastanın akut bir olayı veya alevlenmeyi atlatabilmesi için): Romatoid artrit (düşük doz uygulamaları ile juvenil romatoid artrit dahil), psöriatik artrit, ankilozan spondilit, akut gut artriti, posttravmatik osteoartrit, akut nonspesifik tenosinovit, akut ve subakut bursit ve epikondilit, osteoartrit sinoviti.

Kollajen doku hastalıkları: Bir alevlenme esnasında veya seçilmiş vakalarda idame tedavisi olarak: Sistemik lupus eritematosus, sistemik dermatomiyozit (polimiyozit), akut romatoid kardit.

Deri hastalıkları: Pemfigus, şiddetli eritema multiforme (Stevens-Johnsons sendromu), eksfoliyatif dermatit, büllöz dermatitis herpetiformis, şiddetli psöriyazis, şiddetli seboreik dermatit ve mikozis fungoides.

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

kontakt dermatit, atopik dermatit, serum hastalığı, mevsimsel veya perennial alerjik rinit, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, ürtikeriyal transfüzyon reaksiyonları ve akut noninfeksiyöz larenks ödemi.

Göz hastalıkları: Göz ve etrafındaki dokuların şiddetli, akut veya kronik, alerjik veya enflamatuvar rahatsızlıkları: Herpes zoster oftalmikus, iritis, iridosiklitis, korioretinitis yaygın posterior uveit ve koroidit, optik nevrit, sempatik oftalmi, ön segment enflamasyonu, alerjik konjonktivit, alerjik korneal marjinal ülser ve keratit.

Solunum sistemi hastalıkları: Semptomatik sarkoidoz, berillioz, diğer yöntemlerle tedavi edilemeyen Löffler sendromu, aspirasyon pnömonisi ve gerekli antitüberküloz tedavi ile birlikte fulminan ya da dissemine pulmoner tüberküloz,

Hematolojik hastalıklar: Kazanılmış (otoimmün) hemolitik anemi, yetişkinlerdeki sekonder trombositopeni, eritroblastopeni (kırmızı kan hücresi anemisi), konjenital (eritroid) hipoplastik anemi, yetişkinlerde idiyopatik trombositopenik purpura.

Neoplastik hastalıklar: Palyatif tedaviler için, yetişkinlerde lösemi ve lenfoma, çocukluk çağında akut lösemi.

Ödem durumları: Üremisiz idiyopatik tip veya lupus eritematoz nedeniyle oluşan nefrotik sendromdaki proteinürinin azaltılması veya diürezin artırılması.

Sinir sistemi hastalıkları: Multipl sklerozun akut alevlenmesi.

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

Diğer: Uygun antitüberküloz kemoterapi ile beraber kullanıldığında, subaraknoid blok ya da gelişmesi muhtemel blok ile tüberküloz menenjit, nörolojik veya miyokardiyal semptomlar içeren trişinoz.

## **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Genel olarak tedaviye, yüksek dozlarla başlanır, uygulamanın daha sonraki aşamalarında azaltılır. Başarılı bir tedavi başlangıcının ardından günlük doz, istenilen etkinin sağlanması için gerekli olan minimum doza ulaşılan kadar belli aralıklarla (bir veya birkaç gün) kademeli olarak azaltılır. Başlangıç dozu tedavi edilen duruma göre değişebilir. Yetişkinler için günlük başlangıç dozu 360 mg'a kadar çıkabilir.

Süstitüsyon tedavisinde günlük doz 4-8 mg'dır (Addison hastalığında mineralokortikosteroid tedavisine ilave olarak), stres durumunda 16 mg'a kadar dozlar uygulanabilir.

PREDNOL birden kesilmemeli, aşamalı olarak doz azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır.

### **Uygulama şekli:**

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

(alternatif tedavi) ya da toplam günlük dozun tek doz halinde her sabah verilmesine çalışılmalıdır.

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

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

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklar için geçerli doz klinik yanıt ve klinisyen hekimin önerisine göre ayarlanmalıdır. Tedavi mümkün olan en kısa doz ve süreyle kısıtlanmalıdır. Mümkün olduğu durumlarda, tedavi gūnaşırı günlerde tek doz şeklinde verilmelidir. Çocuklar için başlangıç dozu 0,8-1,5 mg/kg'dır. Günlük doz 80 mg'ı aşmamalıdır. İdame dozu 4-8 olup, kısa süre için 8 mg'a kadar uygulanabilir.

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

##### **Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik hastalarda tedavi planlanırken kortikosteroidlerin özellikle osteoporoz, diyabet, hipertansiyon, enfeksiyona duyarlılık ve derinin incilmesi gibi istenmeyen etkilerinin daha ciddi olarak ortaya çıkabileceğı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Sistemik fungal enfeksiyonu olan,
- Belirli bir antiinfektif tedavi uygulanmayan sistemik enfeksiyonu,
- Metilprednisolona, diğer glukokortikoidlere veya formülasyondaki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Canlı veya zayıflatılmış aşıların verilmesi, immünosüpresif dozda kortikosteroid alan hastalarda kontrendikedir.

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

##### **İmmünosüpresif Etkiler / Enfeksiyonlara Artan Duyarlılık**

Kortikosteroidler enfeksiyona yatkınlığı artırabilir, bazı enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir ve kullanımları sırasında yeni enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. İnflamatuvar yanıtın ve bağışıklık fonksiyonunun baskılanması, mantar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlılığı ve şiddetini artırır. Klinik tablo sıklıkla atipik olabilir ve farkına varılmadan ileri bir aşamaya ulaşabilir.

Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar kullanan kişiler, enfeksiyonlara karşı sağlıklı bireylerden daha hassastır. Örneğin suçiçeğı ve kızamık, bağışıklık sistemi olmayan kortikosteroid tedavisi alan çocuklarda veya yetişkinlerde daha ciddi veya hatta ölümcül seyredebilir.

Normalde zararları az bir hastalık olan suçiçeği, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ölümcül olabileceğinden ciddi bir endişe kaynağıdır. Suçiçeği geçirmediği kesin olarak bilinen hastalara (veya çocukların ebeveynlerine) suçiçeği veya herpes zoster ile yakın kişisel temastan kaçınmaları ve maruz kalmaları durumunda acil tıbbi yardım almaları önerilmelidir. Sistemik kortikosteroid alan veya daha önceki 3 ay içerisinde bunları kullanan bağışıklığı olmayan hastalara, Varisella/zoster immünoglobulin (VZIG) ile pasif immünizasyonu yapılması gerekmektedir; bu, su çiçeği maruziyetinden sonraki 10 gün içinde yapılmalıdır. Suçiçeği tanısı doğrulanırsa, hastalık uzman bakımı ve acil tedavi gerektirir. Kortikosteroidler durdurulmamalıdır ve dozun artırılması gerekebilir.

Kızamığa maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Maruz kalma durumunda derhal tıbbi yardım alınmalıdır. Normal intramüsküler immünoglobulinli profilaksi gerekebilir.

Benzer şekilde, kortikosteroidler, Strongyloides hiperenfeksiyon ve genellikle şiddetli enterokolit ile potansiyel olarak ölümcül gram-negatif septiseminin eşlik ettiği yaygın larva göçü ile yayılmalarına neden olabilecek Strongyloides (kıl kurdu) enfeksiyonu gibi bilinen veya şüpheli parazitik enfeksiyonları olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır.

Canlı veya zayıflatılmış aşıların verilmesi, immünoşüpresif dozda kortikosteroid alan hastalarda kontrendikedir. Diğer aşılar karşı antikor yanıtı azaltılabilir.

Aktif tüberkülozda kortikosteroid kullanımı, kortikosteroidin uygun bir antitüberküloz rejim ile birlikte hastalığın tedavisi için kullanıldığı, aniden başlayan veya yayılmış tüberküloz için sınırlandırılmalıdır. Latent tüberküloz veya tüberkülin reaktivitesi olan hastalarda kortikosteroidler kullanılıyorsa, hastalığın reaktivasyonu görülebileceğinden yakın gözlem gereklidir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi sırasında, bu hastalar kemoprofilaksi almalıdır.

Kaposi sarkomunun kortikosteroid tedavisi alan hastalarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin kesilmesi klinik remisyona neden olabilir.

Septik şokta kortikosteroidlerin rolü, hem yararlı hem de zararlı etkileri bildiren erken çalışmalarla tartışmaya açıktır. Daha yakın zamanlarda, tamamlayıcı kortikosteroidlerin, adrenal yetmezlik gösteren septik şoklu hastalarda yararlı olduğu öne sürülmüştür. Ancak septik şokta rutin kullanım önerilmez. Kısa süreli, yüksek doz kortikosteroidlerin kullanımı ile ilgili yapılan sistematik bir derleme, kullanımını desteklememiştir. Bununla birlikte, meta-analizler ve bir derleme, daha uzun süreli (5-11 gün) düşük doz kortikosteroidlerin mortaliteyi azaltabileceğini göstermiştir.

### **Bağışıklık Sistemi**

Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda nadir görülen cilt reaksiyonları ve anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar meydana geldiğinden, uygulamadan önce, özellikle de hastanın herhangi bir ilaca alerjisi varsa, uygun ihtiyati önlemler alınmalıdır.

### **Endokrin Etkiler**

Olağandışı strese maruz kalan kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, stresli durum öncesinde, sırasında ve sonrasında hızlı etki eden kortikosteroid dozunda artış görülmüştür.

Adrenal kortikal atrofi, uzun süreli tedavi sırasında gelişir ve tedaviyi bıraktıktan sonra aylarca sürebilir. 3 haftadan daha fazla bir süre için sistemik kortikosteroidin fizyolojik dozlarından daha fazlasını alan hastalarda (yaklaşık 6 mg metilprednizolon) ilaç kesinlikle aniden kesilmemelidir. Doz azaltma işleminin nasıl yapılması gerektiği, büyük ölçüde sistemik kortikosteroidlerin dozu azaldıkça hastalığın nüksetme ihtimalinin olup olmadığına bağlıdır. Kesilme sırasında hastalık aktivitesinin klinik değerlendirmesi gerekebilir. Hastalığın sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi üzerine nüks etmesi muhtemel değilse, ancak HPA (Hipotalomus Hipofiz-Adrenal) aksın baskılanması konusunda belirsizlik varsa, sistemik kortikosteroid dozu fizyolojik dozlara hızla azaltılabilir. Günlük 6 mg metilprednizolon dozuna ulaşıldığında, HPA aksın çalışmasını tekrar sağlamak için doz daha yavaş azaltılmalıdır.

Hastalığın tekrarlama ihtimalinin düşük olduğu durumlarda 3 haftaya kadar süren sistemik kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi uygundur. 3 hafta süreyle günde 32 mg metilprednizolon dozunun aniden kesilmesinin, hastaların çoğunda klinik olarak HPA aksın baskılanmasına yol açma olasılığı düşüktür. Aşağıdaki hasta gruplarında, 3 hafta veya daha az süren tedaviden sonra bile sistemik kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak kesilmesi düşünülmelidir:

- Özellikle 3 haftadan daha uzun süren, tekrarlanan sistemik kortikosteroid tedavisi almış hastalar.
- Uzun süreli tedavinin kesilmesinden sonra bir ay içinde kısa bir süre verildiğinde (ay veya yıl)
- Eksojen kortikosteroid tedavisinden başka adrenokortikal yetmezlik nedeni olabilecek hastalar. Ayrıca, glukokortikoidler aniden kesildiğinde ölümcül sonuçlara yol açan akut adrenal yetmezlik oluşabilir.
- Günde 32 mg metilprednizolondan daha fazla sistemik kortikosteroid dozu alan hastalar.
- Tekrarlayan dozu akşam alan hastalar.

Adrenokortikal yetmezlikle ilişkili olmayan bir steroid “yoksunluk sendromu” da glukokortikoidlerin aniden kesilmesinin ardından ortaya çıkabilir. Bu sendrom, anoreksi, bulantı, kusma, letarji, baş ağrısı, ateş, eklem ağrısı, deskuamasyon, kas ağrısı, kilo kaybı ve /veya hipotansiyon gibi semptomları içerir. Bu etkilerin, düşük kortikosteroid seviyelerinden ziyade glukokortikoid konsantrasyonundaki ani değişimden kaynaklandığı düşünülmektedir.

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

Hipotiroidli hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı göz önüne alındığında özellikle özen gösterilmeli ve sık hasta takibi gereklidir.

### **Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları**

Metilprednizolon dahil olmak üzere kortikosteroidler kan glukozunu artırabilir, önceden var olan diyabetleri kötüleştirebilir ve uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan hastaları diabetes mellitusa yatkın kılabilir.

Diabetes mellitusu (veya ailede diyabet öyküsü) bulunan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı göz önüne alındığında özel dikkat ve sıklıkla hasta takibi gerekir.

### **Psikiyatrik Etkiler**

Hastalar ve/veya bakıcılar, sistemik steroidlerle potansiyel olarak ciddi psikiyatrik advers reaksiyonların ortaya çıkabileceği konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Belirtiler tipik olarak tedavi başlangıcından sonra birkaç gün veya hafta içinde ortaya çıkar. Doz seviyeleri reaksiyonun başlangıç, tip, şiddet veya sürelerinin tahmin edilmesine izin vermemesine rağmen, riskler, yüksek dozlarda / sistemik maruz kalma durumunda daha yüksek olabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5). Spesifik tedavi gerekli olabilir ancak, çoğu reaksiyon dozun azaltılmasından veya kesilmesinden sonra iyileşir.

Hastalar/bakıcılar, özellikle depresif bir ruh hali veya intihar düşüncesi olduğundan şüpheleniliyorsa endişe verici psikolojik semptomlar ortaya çıkarsa tıbbi yardım almaya teşvik edilmelidir. Hastalar / bakıcılar, bu tür reaksiyonların nadiren rapor edilmesine rağmen, sistemik steroidlerin dozların alınması sırasında veya azaltılması/kesilmesinin hemen sonrasında meydana gelebilecek olası psikiyatrik bozukluklara karşı uyanık olmalıdır.

Kendileri veya birinci derece akrabalarında mevcut olan veya daha önce şiddetli duygulanım bozukluğu öyküsü olan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanılmasına özellikle dikkat edilmelidir. Bunlar, depresif veya manik-depresif hastalıkları ve önceden geçirilen steroid psikozunu içerir.

### **Sinir Sistemi Etkileri**

Nöbet bozukluğu ve myastenia gravis hastalarında (Kas-İskelet Etkileri bölümünde miyopati açıklamasına bakınız) sistemik kortikosteroid kullanımı dikkate alındığında hastaların sık gözetilmesi gerektiğine özellikle dikkat edilmelidir.

Tipik olarak yüksek dozlarda, uzun süreli kortikosteroid alan hastalarda, epidural lipomatoz bildirilmiştir.

### **Oküler Etkiler**

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımıyla görme bozukluğu bildirilebilir. Hasta bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlar gösterirse; hastanın, sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilen katarakt, glokom veya santral seröz koryoretinopati (SSKR) gibi nadir hastalıkları içerebilecek olası nedenlerin değerlendirilmesi için bir göz doktoruna yönlendirilmesi düşünülmelidir. Santral seröz koryoretinopati, retinanın ayrılmasına yol açabilir.

Korneal delinme korkusu olduğu için glokomlu (veya ailede glokom öyküsü olan) ve oküler herpes simpleks hastalarında sistemik kortikosteroid kullanımı düşüldüğünde özellikle özen gösterilmelidir ve sık hasta takibi gereklidir.

Uzun süreli kortikosteroid kullanımı, optik sinirlerde hasar oluşumuna neden olabilecek glokomla sonuçlanabilecek artmış göz içi basıncı veya egzoftalmi ile posterior subkapsüler kataraktlar ve nükleer kataraktlar (özellikle çocuklarda) oluşturabilir.

Gözün ikincil mantar ve viral enfeksiyonları da, glukokortikoid alan hastalarda artabilir.

## **Kardiyak Olaylar**

Glukokortikoidlerin dislipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler sistem üzerindeki advers etkileri, yüksek dozlar ve uzun süreli alımlarda, mevcut kardiyovasküler risk faktörleri olan tedavi edilmiş hastaları ek kardiyovasküler etkilere yatkın kılabilir. Buna göre, bu hastalarda kortikosteroidler titizlikle kullanılmalı ve gerektiğinde risk modifikasyonuna ve ek kardiyak izlemeye dikkat edilmelidir. Düşük doz ve alternatif gün terapisi, kortikosteroid tedavisinde komplikasyon sıklığını azaltabilir.

Sistemik kortikosteroidler konjestif kalp yetmezliği durumlarında dikkatli ve ancak kesinlikle gerekliyse kullanılmalıdır.

Yakın zamanda miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda (miyokard rüptürü rapor edilen) sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özel dikkat verilmelidir ve sık hasta takibi gereklidir.

Steroid kaynaklı elektrolit bozukluğu/potasyum kaybı nedeniyle digoksin gibi kardiyoaaktif ilaçlar alan hastalara dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

## **Vasküler Etkiler**

Aşağıdaki durumlara sahip hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı göz önüne alındığında özellikle özen gösterilmeli ve sık hasta takibi yapılmalıdır.

Hipertansiyon

Tromboflebit eğilimi

Kortikosteroidlerle venöz tromboemboli de dahil olmak üzere trombozun ortaya çıktığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, kortikosteroidler, tromboembolik bozukluklara sahip veya yatkın olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

## **Gastrointestinal Etkiler**

Yüksek doz kortikosteroidler akut pankreatite neden olabilir.

Aşağıdaki durumlara sahip hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı göz önüne alındığında özellikle dikkat edilmeli ve sık hasta takibi yapılmalıdır.

Peptik ülserasyon.

Taze bağırsak anastomozları.

Apse veya diğer piyogenik enfeksiyonlar.

Ülseratif kolit.

Divertikülit.

Glukokortikoid tedavisi; perforasyon, tıkanma ve pankreatit gibi gastrointestinal bozukluklarla ilişkili diğer belirti ve semptomları ya da peritoniti maskeleyebilir. NSAID'lerle birlikte, gastrointestinal ülser gelişme riski artar.

## **Hepatobiliyer Etkiler**

Karaciğer yetmezliği veya sirozlu hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı göz önüne alındığında özellikle dikkat edilmeli ve sık hasta takibi yapılmalıdır.

Nadiren hepatobiliyer bozukluklar bildirilmiştir, bu vakaların çoğunda, tedavinin kesilmesinden sonra düzelme görülmüştür. Bu nedenle uygun izleme gereklidir.

### **Kas İskelet Etkileri**

En sık nöromusküler iletim bozukluğu olan hastalarda (örn., miyastenia gravis) veya nöromusküler bloke edici ilaçlar (örn., pankronyum) gibi antikolinerjiklerle birlikte tedavi gören hastalarda ortaya çıkan yüksek dozda kortikosteroid kullanımıyla akut bir miyopati bildirilmiştir. Bu akut miyopati vücuda yayılır, oküler ve solunum kaslarını tutabilir ve kuadriparezi ile sonuçlanabilir. Kreatin kinaz yükselebilir. Kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra klinik düzelme veya iyileşme haftalar veya yıllar sürebilir.

Osteoporozlu hastalarda (menopoz sonrası kadınlar özellikle risk altındadır) sistemik kortikosteroid kullanımı göz önüne alındığında özellikle dikkat edilmeli ve sık hasta takibi yapılmalıdır.

### **Böbrek ve İdrar**

Sistemik sklerozu olan hastalarda dikkat etmek gereklidir, çünkü metilprednizolon da dahil olmak üzere kortikosteroidlerle tedavi sırasında skleroderma renal krizi sıklığı artmıştır. Kan basıncı ve böbrek fonksiyonu (s-kreatinin) bu nedenle rutin olarak kontrol edilmelidir. Renal krizden şüphelenildiğinde, kan basıncı dikkatlice kontrol edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı göz önüne alındığında özellikle dikkat edilmeli ve sık hasta takibi yapılmalıdır.

### **Yaralanma, zehirlenme ve işlemsel komplikasyonlar**

Sistemik kortikosteroidler, travmatik beyin hasarında endike değildir ve bu nedenle tedavi etmek için kullanılmamalıdır, çok merkezli bir çalışma, metilprednizolon sodyum süksinat uygulanan hastalarda plaseboya kıyasla yaralanma sonrası 2 hafta ve 6 ayda mortalitenin arttığını ortaya koymuştur. Metilprednizolon sodyum süksinat tedavisi ile nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

#### **Skleroderma Renal Kriz**

15mg/gün ve daha yüksek dozlarda prednisolon ve eşdeğerlerini kullanan sistemik sklerozlu hastalar, ölümcül olabilen Skleroderma Renal Kriz ile beraber ani başlangıçlı hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliği gözlemlenebileceği hakkında uyarılmalıdır.

Bu sebeple tansiyon ve renal fonksiyon (s-kreatinin) rutin olarak izlenmelidir. Renal krizden şüphelenildiğinde, tansiyon dikkatle kontrol edilmelidir.

### **Diğer**

İstenmeyen etkiler, minimum süre için en düşük etkili dozu kullanarak ve günlük gereksinimi tek bir sabah dozu olarak veya mümkün olduğunda alternatif günlerde tek bir sabah dozu olarak uygulayarak en aza indirilebilir. Dozu hastalık aktivitesine karşı uygun şekilde titre etmek için sık hasta incelemesi gerekir (bkz. Bölüm 4.2).

Hastalar riski en aza indirmek için alınacak önlemler konusunda net rehberlik sağlayan ve reçete yazan kişi, ilaç, dozaj ve tedavi süresi hakkında ayrıntılı bilgi veren 'Steroid Tedavi' kartlarını taşımalıdır.

Kobikistat içeren ürünler de dahil olmak üzere CYP3A inhibitörleri ile birlikte tedavinin sistemik yan etki riskini arttırması beklenir. Fayda, artmış sistemik kortikosteroid yan etkileri riskinden daha ağır basmadığı sürece kombinasyondan kaçınılmalıdır;



kullanıldığı durumlarda ise hastalar sistemik kortikosteroid yan etkileri açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Aspirin ve steroidal olmayan antienflamatuvar ajanlar, kortikosteroidlerle birlikte dikkatlice kullanılmalıdır.

Sistemik kortikosteroidlerin uygulanmasından sonra ölümcül olabilen feokromositoma krizi bildirilmiştir. Kortikosteroidler sadece uygun risk/fayda değerlendirmesinden sonra şüpheli veya tanımlanmış feokromositoma hastalarına uygulanmalıdır.

#### *Pediyatrik popülasyon:*

Kortikosteroidler bebeklik, çocukluk ve ergenlikte büyüme geriliğine neden olur. Uzun süreli kortikosteroid tedavisinde bebeklerin ve çocukların büyüme ve gelişmeleri dikkatlice gözlenmelidir. Tedavi, mümkün olan en kısa süre için minimum dozajla sınırlandırılmalıdır. Hipotalamo-hipofiz adrenal aksın ve büyüme geriliğinin baskılanmasını en aza indirmek için, mümkünse alternatif günlerde tek bir doz olarak tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan bebekler ve çocuklar, kafa içi basıncının artması riski altındadır.

Çocuklarda yüksek doz kortikosteroidler pankreatit oluşturabilir.

#### *Yaşlılarda kullanımı*

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

PREDNOL'un içeriğinde yaklaşık 91,5 mg laktoz monohidrat bulunur. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Metilprednizolon bir sitokrom P450 enzimi (CYP) substratıdır ve temel olarak CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir. CYP3A4, yetişkin insanların karaciğerinde en bol bulunan CYP alt ailesinin baskın enzimidir. Hem endojen hem de sentetik kortikosteroidler için temel Faz I metabolik basamağı olan steroidlerin 6β-hidroksilasyonunu katalize eder. CYP3A4'ün substratı olan diğer birçok bileşikten bir kısmının (diğer ilaçlar da dahil), CYP3A4 enziminin indüksiyonu (yukarı regülasyon) veya inhibisyonu yoluyla glukokortikoid metabolizmasını değiştirdiği gösterilmiştir.

| <b>İlaç Sınıfı ve Tipi<br/>-İLAÇ veya MADDE</b>        | <b>Etkileşim</b>      | <b>Etki</b>                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antibiyotik, Antitüberküler<br>-RIFAMPIN<br>-RIFABUTIN | CYP3A4<br>indükleyici | CYP3A4 İNDÜKLEYİCİLERİ -<br>CYP3A4 aktivitesini indükleyen<br>ilaçlar genel olarak hepatik<br>klirensi artırır ki bu da CYP3A4<br>için substrat olan ilaçların plazma |
| Antikonvülsanlar<br>-FENOBARBITAL                      |                       |                                                                                                                                                                       |

|                                                                                     |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -FENITOIN<br>-PRIMIDON                                                              |                                            | konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Birlikte uygulandıklarında, istenen sonucu elde etmek için metilprednizolon dozajında bir artış gerektirebilir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Antikonvülsan<br>-KARBAMAZEPİN                                                      | CYP3A4<br>indükleyici<br>(ve<br>substratı) | CYP3A4 İNDÜKLEYİCİLERİ - Yukarıdaki kutuya bakınız.<br>CYP3A4 SUBSTRATLAR - Başka bir CYP3A4 substratı varlığında, metilprednizolonun hepatik klirensi etkilenebilir ve dozaj ayarlaması gerekebilir. Her iki ilacın da kullanımı ile ilişkili advers olayların, ilaçların birlikte kullanılması ile ortaya çıkma olasılığı artar.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Makrolit Antibakteriyel<br>-TROLEANDOMISIN                                          | CYP3A4<br>İnhibe<br>edici                  | CYP3A4 İNHİBE EDİCİLER- CYP3A4 aktivitesini inhibe eden ilaçlar genellikle hepatik klirensi azaltır ve metilprednizolon gibi CYP3A4 substrat ilaçlarının plazma konsantrasyonunu artırır. Bir CYP3A4 inhibitörünün varlığında, steroid toksisitesini önlemek için metilprednizolon dozunun titre edilmesi gerekebilir.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| -GREYFURT SUYU                                                                      |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Kalsiyum Antagonisti<br>-MIBEFRADİL                                                 |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Histamin H <sub>2</sub> reseptör Antagonisti<br>-SIMETİDİN                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Antibakteriyel<br>-IZONIAZİD                                                        |                                            | Ek olarak, izoniazidin asetilasyon hızını ve klirensini artırmak yönünde metilprednizolonun potansiyel etkisi vardır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Antiemetik<br>-APREPİTANT<br>-FOSAPREPİTANT                                         | CYP3A4<br>İnhibe<br>edici (ve<br>substrat) | CYP3A4 İNHİBE EDİCİLER- Yukarıdaki kutuya bakınız.<br>CYP3A4 SUBSTRATLAR- Başka bir CYP3A4 substratı varlığında, metilprednizolonun hepatik klirensi etkilenebilir ve dozaj ayarlaması gerekebilir. Her iki ilacın da kullanımı ile ilişkili advers olayların, ilaçların birlikte kullanılması ile ortaya çıkma olasılığı artar.<br>(1) Aynı anda siklosporin ve metilprednizolon kullanımı ile bir veya her iki ilacın plazma konsantrasyonlarını artırabilen ile karşılıklı metabolizma inhibisyonu meydana gelir. Bu nedenle, her iki ilacın da kullanımı ile ilişkili advers olayların, ilaçların birlikte |
| Antifungal<br>-ITRAKONAZOL<br>-KETOKONAZOL                                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Kalsiyum Kanalı Blokörü<br>-DILTIAZEM                                               |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Kontraseptifler (Oral)<br>-                                                         |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ETINILESTRADIOL/NORETHINDRON                                                        |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| İmmünoşüpresan<br>-SİKLOSPORİN (1)                                                  |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Makrolit Antibakteriyel<br>-KLARİTROMİSİN<br>-ERİTROMİSİN                           |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Antiviraller<br>-HIV-PROTEAZ İNHİBİTORLERİ<br>(2)(3)<br>Farmakokinetik arttırıcılar |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -KOBISISTAT                                                                                                    |                                         | kullanılması ile ortaya çıkma olasılığı artar.<br>(2) İndinavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörleri, kortikosteroidlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.<br>(3) Kortikosteroidler, HIV-proteaz inhibitörlerinin metabolizmasını indükleyebilir, bu da azalmış plazma konsantrasyonu ile sonuçlanır.                                                                                                        |
| İmmünoşüpresan<br>-SIKLOFOSFAMIT<br><br>-TAKROLIMUS                                                            | CYP3A4<br>substrat                      | CYP3A4 SUBSTRATLAR-<br>Başka bir CYP3A4 substratı varlığında, metilprednizolonun hepatik klirensi etkilenebilir ve dozaj ayarlaması gerekebilir. Her iki ilacın da kullanımı ile ilişkili advers olayların, ilaçların birlikte kullanılması ile ortaya çıkma olasılığı artar.                                                                                                                                          |
| NSAID'ler (Steroidal olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (4)<br>-yüksek doz ASPIRİN (5)<br>(asetilsalisilik asit) | CYP3A4<br>aracılı<br>olmayan<br>etkiler | (4)NSAID'lerle kortikosteroidler verildiğinde gastrointestinal kanama ve ülserasyon insidansı artış gösterebilir.<br>(5) Metilprednizolon, salisilat serum seviyelerinin azalmasına yol açabilen yüksek doz aspirinin klirensini artırabilir.<br>Metilprednizolon tedavisinin kesilmesi salisilat toksisitesi riskinin artmasına neden olabilecek salisilat serum seviyelerinin yükselmesine neden olabilir.           |
| Antikolinergikler (6)<br>-NÖROMÜSKÜLER BLOKÖRLER (7)                                                           |                                         | (6) Nöromusküler bloke edici ilaçlar gibi antikolinergiklerin yüksek dozda kortikosteroid ile birlikte kullanımıyla akut miyopati bildirilmiştir. (Ek bilgi için Bkz. Bölüm 4.4 kas-iskelet sistemi.)<br>(7) Kortikosteroid alan hastalarda, pankuronyum ve vekuronyumun nöromusküler bloke edici etkilerinin antagonizması bildirilmiştir. Bu etkileşimin tüm rekabetçi nöromusküler blokerlerle olması beklenebilir. |
| Antikolinesterazlar                                                                                            |                                         | Steroidler miyastenia gravisde antikolinesterazların etkilerini                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              |  | azaltabilir.                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Anti diyabetikler                            |  | Kortikosteroidler kan şekeri konsantrasyonlarını artırabildiğinden, anti diyabetik ajanların dozaj ayarlaması gerekebilir.                                                                                                                                                          |
| Anti-koagülanlar (Oral)                      |  | Kumarin antikoagülanlarının etkililiği, eşzamanlı kortikosteroid tedavisi ile arttırılabilir ve spontan kanamayı önlemek için INR veya protrombin süresinin yakından izlenmesi gerekir.                                                                                             |
| Potasyum-azaltıcı ajanlar                    |  | Kortikosteroidler, potasyum azaltan ajanlarla (yani diüretikler) birlikte alındığında, hastalar, hipokaleminin gelişimi açısından yakından izlenmelidir. Ayrıca; amfoterisin B, ksantanlar veya beta 2 agonistleriyle eşzamanlı kortikosteroid kullanımı ile hipokalemi riski artar |
| Aromataz inhibe ediciler<br>-AMİNOGLUTETİMİD |  | Aminoglutetimid kaynaklı adrenal supresyon, uzamış glukokortikoid tedavisinin neden olduğu endokrin değişiklikleri şiddetlendirebilir.                                                                                                                                              |

#### 4.6. Gebelik ve Laktasyon

##### Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C.

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

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

##### Gebelik dönemi:

Kortikosteroidlerin plasentayı geçme kabiliyeti ilaçlar bazında değişkenlik göstermektedir, ancak metilprednizolon plasentayı geçmektedir. İnsanlarda düşük doğum ağırlığı riskinin dozla ilişkili olduğu ve düşük kortikosteroid dozları uygulanarak en aza indirilebileceği görülmektedir.

Hamilelik sırasında önemli miktarda kortikosteroid almış annelerden doğan bebekler, adrenal yetmezlik belirtileri açısından dikkatlice izlenmeli ve değerlendirilmelidir. Hipoadrenalizm teorik olarak yeni doğanda kortikosteroidlere doğum öncesi maruz kalmanın ardından ortaya çıkabilir, ancak doğumdan sonra genellikle kendiliğinden düzelir ve nadiren klinik olarak önemlidir.

Metilprednizolon ile yeterli insan üreme çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün, tüm ilaçlarda olduğu gibi, hamilelikte yalnızca anneye, embriyoya, fetusa veya çocuğa olan yarar-risk oranının dikkatlice değerlendirilmesinden sonra kullanılmalıdır. Bununla birlikte, kortikosteroidler gerekli olduğunda, normal hamileliği olan hastalar, sanki hamile değilmiş gibi tedavi edilebilir.

Hamilelikte uzun süre kortikosteroid tedavisi gören annelerden doğan bebeklerde katarakt gözlenmiştir.

#### **Laktasyon dönemi:**

Kortikosteroidler küçük miktarlarda anne sütüne geçer, ancak günlük 40 mg metilprednisolon dozunun bebeklerde sistemik etkilere neden olması beklenmemektedir. Bundan daha yüksek doz alan annelerin bebekleri bir dereceye kadar adrenal supresyon gösterebilir. Bu tıbbi ürün emzirme döneminde yalnızca anne ve bebeğe olan fayda-risk oranının dikkatlice değerlendirilmesinden sonra kullanılmalıdır.

#### **Üreme yeteneği /Fertilite:**

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

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Kortikosteroidlerin makine sürme ve kullanma becerisi üzerindeki etkisi sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Kortikosteroidlerle tedaviden sonra baş dönmesi, vertigo, görme bozuklukları ve yorgunluk gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle araba veya makine kullanımı için risk oluşturabilir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Sıklığa ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır: 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).

Hipotalamik-hipofiz-adrenal supresyon da dahil olmak üzere kortikosteroidlerin kullanımıyla ilişkili öngörülebilir istenmeyen yan etkilerin sıklığı; ilacın göreceli gücü, dozaj, uygulama zamanı ve tedavi süresi ile ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.4).

| <b>MerDRA Sistem Organ Sınıfı</b>            | <b>Sıklık†</b>    | <b>İstenmeyen Etkiler</b>                                                                                            |
|----------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>       | <b>Yaygın</b>     | Enfeksiyon (klinik semptom ve bulguların baskılanması ile enfeksiyonların ciddiyeti ve hassasiyetinin artması dahil) |
|                                              | <b>Bilinmiyor</b> | Fırsatçı enfeksiyon; uyuyan tüberkülozun nüksü, Peritonit†                                                           |
| <b>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları</b>   | <b>Bilinmiyor</b> | Lökositoz                                                                                                            |
| <b>Bağışıklık sistemi bozuklukları</b>       | <b>Bilinmiyor</b> | İlaç aşırı duyarlılığı<br>Anafilaktik reaksiyon<br>Anafilaktoid reaksiyon                                            |
| <b>Endokrin bozuklukları</b>                 | <b>Yaygın</b>     | Cushingoid                                                                                                           |
|                                              | <b>Bilinmiyor</b> | Hipopitüiterizm                                                                                                      |
| <b>Neoplazmalar iyi huylu, kötü huylu ve</b> | <b>Bilinmiyor</b> | Kaposi sarkoması                                                                                                     |

|                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil)</b> |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>      | <b>Yaygın</b>     | Sodyum retansiyonu, sıvı retansiyonu                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                  | <b>Bilinmiyor</b> | Metabolik asidoz, Alkaloz hipokalemik; Dislipidemi; Glukoz toleransının bozulması; insülin için (veya şeker hastalarında oral hipoglisemik ajanlar için) artan gereksinimler; Lipomatoz; İştah artışı (bu, kilo artışına neden olabilir); Epidural lipomatoz.                                                                     |
| <b>Psikiyatrik bozukluklar</b>                   | <b>Yaygın</b>     | Affektif bozukluk (depresif ve öforik ruh hali dahil)                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                  | <b>Bilinmiyor</b> | Psikotik bozukluk (mani, delüzyon, halüsinasyon ve şizofreni (şiddetlenmesi), psikotik davranış, affektif bozukluk (afekt labilite, psikolojik bağımlılık, intihar düşüncesi dahil), mental bozukluk, kişilik değişikliği, ruh halinin değişken olması, bilinç bulanıklığı, anormal davranış, anksiyete, uykusuzluk, iritabilite. |
| <b>Sinir sistemi bozuklukları</b>                | <b>Bilinmiyor</b> | Artmış intrakranyal basınç (papilloödem ile birlikte (benign intrakranyal hipertansiyon)), nöbet, amnezi, kognitif bozukluk, sersemlik, baş ağrısı                                                                                                                                                                                |
| <b>Göz bozuklukları</b>                          | <b>Yaygın</b>     | Katarakt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                  | <b>Çok seyrek</b> | Görme bulanıklığı (ayrıca bkz. Bölüm 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                  | <b>Bilinmiyor</b> | Glokom, ekzoftalmi, korneanın incilmesi, skleranın incilmesi, korioretinopati                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Kulak ve iç kulak bozuklukları</b>            | <b>Bilinmiyor</b> | Vertigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Kardiyak bozukluklar</b>                      | <b>Bilinmiyor</b> | Konjestif kalp yetmezliği (duyarlı hastalarda), miyokard infarktüsü takiben miyokardın yırtılması                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Vasküler bozukluklar</b>                      | <b>Yaygın</b>     | Hipertansiyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                  | <b>Bilinmiyor</b> | Hipotansiyon, arteriyel emboli, trombotik olaylar                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar</b> | <b>Bilinmiyor</b> | Pulmoner emboli, hıçkırıklar                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Gastrointestinal bozukluklar</b>              | <b>Yaygın</b>     | Peptik ülser (olası peptik ülser perforasyonu ve peptik ülser hemorajisi ile birlikte)                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                  | <b>Bilinmiyor</b> | Bağırsak perforasyonu, mide kanaması, pankreatit, özofajit ülseratif, özofajit, karın şişkinliği, karın ağrısı, ishal, dispepsi, mide bulantısı                                                                                                                                                                                   |
| <b>Hepatobiliyer bozukluklar</b>                 | <b>Bilinmiyor</b> | Karaciğer enzimlerinin artışı (örneğin, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı)                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Deri ve deri altı doku bozuklukları</b>       | <b>Yaygın</b>     | Deri atrofisi, akne                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                  | <b>Bilinmiyor</b> | Anjiyoödem, hirsutizm, peteşi, ekimoz, eritema, hiperhidroz, cilt çizgileri; döküntü,                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                     |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     |                   | ürtiker, telenjiyektazi                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları</b>                         | <b>Yaygın</b>     | Kas zayıflığı, büyüme geriliği                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                     | <b>Bilinmiyor</b> | Patolojik fraktür, osteonekroz, kas atrofisi, nöropatik artropati, miyopati, osteoporoz, artralji, miyalji.                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Üreme sistemi ve meme bozuklukları</b>                           | <b>Bilinmiyor</b> | Menstrüasyon düzensizliği                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>                            | <b>Bilinmiyor</b> | Skleroderma Renal Kriz*<br>*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. |
| <b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b> | <b>Yaygın</b>     | İyileşme bozukluğu                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                     | <b>Bilinmiyor</b> | Periferik ödem, yorgunluk, halsizlik<br>Geri çekilme semptomları – Uzun süreli tedaviden sonra kortikosteroid dozunun çok hızlı bir şekilde azaltılması akut adrenal yetmezlik, hipotansiyon ve ölüme neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).                                                                              |
| <b>Araştırmalar</b>                                                 | <b>Yaygın</b>     | Kandaki potasyum düzeyinde azalma                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                     | <b>Bilinmiyor</b> | Artmış intraoküler basınç, azalmış karbonhidrat toleransı, idrarda kalsiyum artışı, kan alkalik fosfataz artışı, kanda üre artışı, deri testlerine verilen reaksiyonların baskılanması *                                                                                                                            |
| <b>Yaralanma, zehirlenme ve yönetsel komplikasyonlar</b>            | <b>Bilinmiyor</b> | Tendon yırtılması (özellikle aşıl tendonu), spinal kompresyon kırığı                                                                                                                                                                                                                                                |

\* MedDRA’da tercih edilen bir terim değil

† Peritonit perforasyon, obstrüksiyon veya pankreatit gibi gastrointestinal bir bozukluğun birincil 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**

Metilprednisolon uygulanmasına birdenbire değil zamanla son verilmelidir. Belirgin olabilen herhangi bir yan etki tarafından üretilen semptomları hafifletmek için gerekli

önlemler alınmalıdır. Doz aşımından sonraki iki yıl içerisinde ortaya çıkabilen başka bir travmada hastanın kortikosteroidlerle desteklenmesi gerekebilir.

Metilprednisolonun akut doz aşımının klinik sendromu bulunmamaktadır. Glukokortikoidlerle doz aşımında akut toksisite ve/veya ölüm seyrek olarak bildirilmiştir. Doz aşımında spesifik antidot bulunmamaktadır. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Metilprednisolon, hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

**Farmakoterapötik grup:** Glukokortikoidler

**ATC Kodu:** H02AB04

Metilprednizolon, sentetik bir glukokortikoid ve prednizolonun bir metil türevidir. Metilprednizolon, bağışıklık sistemini derinden inhibe etme kapasitesine sahip güçlü bir anti-enflamatuvar ajandır.

Glukokortikoidler öncelikle hücre içi glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak ve bunları aktive ederek etki gösterir. Aktive edilmiş glukokortikoid reseptörleri, DNA'nın promotör bölgelerine bağlanır (transkripsiyonu aktive edebilir veya baskılayabilir) ve histonların de-asetilasyonu yoluyla genlerin inaktivasyonuna neden olan transkripsiyon faktörlerini aktive eder.

Kortikosteroid uygulamasının ardından, gen ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklanan klinik etkilerin görülmesi birkaç saat gecikmeli olur.

Gen ekspresyonu ile ilgili olmayan diğer etkiler daha erken ortaya çıkabilir.

Kortikosteroidler böbrek, sıvı ve elektrolit dengesini, lipid, protein ve karbonhidrat metabolizmasını, iskelet kası, kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi, sinir sistemi ve endokrin sistemini etkiler. Kortikosteroidler, stres sırasında fonksiyonların korunmasında da kritik öneme sahiptir.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Metilprednizolon farmakokinetiği, uygulama yolundan bağımsız olarak lineerdir.

#### **Genel Özellikler**

##### Emilim:

Metilprednisolon hızla absorbe olur ve maksimum plazma metilprednisolon konsantrasyonu, normal sağlıklı yetişkinlere oral yoldan verilisin ardından yaklaşık 1,5 ila 2,3 saatte elde edilir. Metilprednisolonun normal sağlıklı gönüllülerde oral uygulamayı takiben mutlak biyoyararlanımı genellikle yüksektir (%82-89).

##### Dağılım:

Metilprednisolon dokulara geniş bir dağılım gösterir, kan-beyin engelini geçer ve anne sütünde salgılanır. Görünür dağılım hacmi yaklaşık 1,4 L / kg'dir.

Metilprednisolon insanlarda yaklaşık %77 oranında plazma proteinine bağlanır.



#### Metabolizma:

Kortikosteroidler esas olarak karaciğerde, ayrıca böbreklerde metabolize edilir ve idrarla atılır.

İnsanlarda, metilprednizolon karaciğerde inaktif metabolitlere metabolize edilir; temel metabolitler 20 $\alpha$ -hidroksimetilprednizolon ve 20 $\beta$ -hidroksimetilprednizolondur.

Karaciğerdeki metabolizma, öncelikle CYP3A4 enzimi ile gerçekleşir. (CYP3A4 aracılı metabolizmaya dayanan ilaç etkileşimlerinin bir listesi için bölüm 4.5'e bakınız.).

Metilprednizolon, birçok CYP3A4 substratı gibi, ATP bağlama kaseti (ABC) taşıma proteini p-glikoproteini için doku dağılımını ve diğer ilaçlar ile etkileşimi etkileyen bir substrat da olabilir.

#### Eliminasyon:

Tüm metilprednisolonun ortalama eliminasyon yarı ömrü 1,8-5,2 saattir. Toplam klirens yaklaşık 5 ila 6 mL/dak/kg'dir.

### **5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri**

Konvansiyonel güvenlik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarına dayanarak, beklenmeyen bir tehlike tespit edilmemiştir. Tekrarlanan doz çalışmalarında görülen toksisiteler, eksojen adrenokortikal steroidlere maruz kalmaya devam edilmesine bağlı meydana gelmesi beklenen toksisitelerdir.

#### Mutajenite Potansiyeli:

Metilprednizolon, genotoksosite açısından tam olarak değerlendirilmemiştir. Yapısal olarak ilişkili metilprednizolon analoglarını kullanan çalışmalarda, bakteri ve memeli hücrelerinde sınırlı çalışmalarda potansiyel genetik ve kromozom mutasyonları için kanıt göstermemiştir.

#### Karsinojenite Potansiyeli:

Metilprednizolon, rodentlerde veya fare ve sıçanlarda karsinojenite çalışmalarında tam olarak değerlendirilmemiştir. Fare ve sıçanlarda karsinojenite açısından test edilen diğer glukokortikoidlerle değişken sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, yayınlanmış veriler, budesonid, prednizolon ve triamsinolon asetonid gibi ilgili birçok glukokortikoidin, içme suyunda erkek sıçanlarda oral uygulamadan sonra hepatoselüler adenom ve karsinom insidansını arttırabileceğini göstermektedir. Bu tümörjenik etkiler, mg/m<sup>2</sup> bazında ifade edilen tipik klinik dozlardan daha az olan dozlarda meydana gelmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

#### Üreme toksisitesi:

Metilprednizolon hayvan doğurganlığı çalışmalarında değerlendirilmemiştir. Kortikosteron uygulanan erkek sıçanlarda doğurganlık üzerine advers etkiler olduğu ve bunların geri dönüşlü olduğu gözlenmiştir. Azalan ağırlıklar ile prostat ve seminal veziküllerde mikroskobik değişiklikler gözlenmiştir. İmplantasyon ve canlı fetüslerin sayısı azalmış ve iyileşme süresi sonunda çiftleşme sonrasında bu etkiler kaybolmuştur. Hamilelikte insanlarda oral tedavi için kullanılanlara benzer dozlarda metilprednizolon ile tedavi edilen farelerin yavrularında, artmış bir yarı damak görülme oranı gözlenmiştir.

İnsanlarda oral terapide kullanılabilecek fakat anneler için toksik olan dozda metilprednizolon ile tedavi edilen hamile sıçanlar arasında, artmış kardiyovasküler bozukluk sıklığı ve vücut ağırlığının azaldığı gözlenmiştir. Buna karşılık, başka bir

çalışmada insanlarda tipik olarak kullanılanların veya oral terapinin <1-18 katı dozda sıçanlarda teratojenik bir etki görülmemiştir. İnsanda kullanılan dozlardan daha düşük dozlarda metilprednizolonla tedavi edilen hamile tavşanların yavrularında; cenin ölüm sıklığı, çeşitli merkezi sinir sistemi ve iskelet anomalileri bildirilmiştir. Bu bulguların hamilelikte metilprednizolon ile tedavi edilen annelerden doğan bebeklerde malformasyon görülme riski ile ilgisi bilinmemektedir. Rapor edilen teratojenik etkiler için güvenlik marjları bilinmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Nişasta  
Prejelatinize nişasta  
Talk  
Magnezyum stearat  
Sodyum nişasta glikolat  
Laktoz monohidrat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

PREDNOL 16 mg tablet, 20 tabletlik blister ambalajda kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda bulunur.

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

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok. No: 10 Kule: 2 Kat: 24  
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul  
Tel: 0212 337 38 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

134/49

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

İlk ruhsat tarihi: 10.05.1984  
Ruhsat yenileme tarihi: 08.07.2009

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**