

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRECORT-LİYO 40 mg I.M./I.V. enjeksiyon için liyofilize toz içeren ampul

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul, 40 mg metilprednisolona eşdeğer 53,03 mg metilprednisolon sodyum süksinat içerir.

Çözücü ampul; 2 ml enjeksiyonluk su içerir.

Yardımcı madde(ler):

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat (*)....2,835 mg,

Monobazik sodyum fosfat anhidr.....1,216 mg

Sodyum klorür 1 mg

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı).....10 mg

(*) 1.500 mg dibazik sodyum fosfat anhidre eşdeğerdir.

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için liyofilize toz içeren ampul

Beyaz renkte, liyofilize kek

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Endokrin hastalıkları: Primer ve sekonder adrenal yetmezlik (hidro-kortizon veya kortizon ilk seçenektir; gerekli hallerde sentetik analoglar mineralortikoidler 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 olarak verilmek üzere (hastanın akut bir olayı veya alevlenmeyi atlatabilmesi için): Akut gut artriti, akut romatizmal kardit, ankilozan spondilit, psoriatik artriti, romatoid artriti (düşük doz uygulamaları ile juvenil romatoid artriti dahil). Dermatomyozit, temporal arterit, polimiyozit ve sistemik lupus eritematosus tedavisi.

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

Alerjik reaksiyonlar: Geleneksel tedavinin yeterli miktarına rağmen geçmeyen şiddetli veya faaliyeti engelleyen alerjik durumları kontrol altına almak için: Bronşiyal astım, kontakt dermatit, atopik dermatit, serum hastalığı, mevsimsel veya perennial alerjik rinit, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, ürtikeriyal transfüzyon reaksiyonları ve akut noninfeksiyöz larenks ödemi.

Göz hastalıkları: 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, sempatetik oftalmi, ön segment enflamasyonu

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

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

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

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

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

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

Standart akut şok tedavisine cevap vermeyen şoklar: Kardiyojenik şok, anafilaktik şok, hipovolemik şok, karışık şok durumları, travma, yanıklar, çeşitli etiyolojik nedenli geç şoklar ve akut spinal kord travmaları.

Diğerleri: Uygun antitüberküloz kemoterapi ile beraber kullanıldığında, subaraknoid blok ya da gelişmesi muhtemel blok ile tüberküloz menenjiti. Nörolojik veya miyokardiyal semptomlar içeren trişinoz

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz, durumun ciddiyetine göre değiştirilmelidir, başlangıç dozu 10 ila 500 mg arasında değişecektir. Transplantasyon sonrası greft reddetme reaksiyonlarının tedavisinde, 1 g / gün'e kadar bir doz gerekebilir. Doz ve protokoller, greft reddetme reaksiyonlarının tedavisinde metilprednizolon sodyum süksinat kullanılarak yapılan çalışmalarda farklılık göstermesine rağmen, yayınlanmış literatür, akut rejeksiyon için en yaygın olarak kullanılan 500 mg ila 1 g arasındaki dozları desteklemektedir. Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid tedavisi kortikosteroidin indüklediği ciddi yan etkilere neden olabileceğinden, bu dozlarda tedavi, hastanın durumu stabilize olana kadar 48-72 saatlik bir süre ile sınırlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve bölüm 4.8).

Yetişkin dozu için detaylı öneriler şu şekildedir:

Anafilaktik reaksiyonlar: Ani hemodinamik etki için öncelikle adrenalin veya noradrenalin uygulanmalı sonrasında kabul edilen diğer uygulamalarla birlikte PRECORT-LİYO intravenöz olarak enjekte edilmelidir. Uzun süreli hemodinamik etkileri ile kortikosteroidlerin tekrarlayan akut anafilaktik atakların önlenmesinde önem taşıdığına dair kanıtlar vardır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları: PRECORT-LİYO 30 dakika ila 2 saat içerisinde rahatlama sağlar. Astımlı hastalara PRECORT-LİYO intravenöz yoldan 40 mg dozda verilebilir, hastanın yanıtına göre tekrarlanabilir. Bazı astımlı hastalarda birkaç saat boyunca yavaş intravenöz damla şeklinde uygulama avantajlı olabilir.

Transplantasyon sonrası graft reddi reaksiyonları: Günde 1 gr'a kadar olan transplantasyon dozları, rejeksiyon krizlerini bastırmak için kullanılmakta olup, akut rejeksiyon için en yaygın olarak 1 g ila 500 mg'lık dozlar kullanılır. Tedavi sadece hastanın durumu stabil hale gelene kadar devam edilmelidir; genellikle 48-72 saati aşmamalıdır.

Serebral ödem: Kortikosteroidler beyin tümörleriyle (primer ve metastatik) ilişkili serebral ödemlerin azaltılması veya önlenmesinde kullanılır.

Tümöre bağlı ödem olan hastalarda kortikosteroid dozunun giderek azaltılması, intrakranyal basıncı rebound artışın önlenmesi açısından önemlidir. Doz azaldıkça beyinde şişlik görülürse, parenteral olarak verilen daha yüksek ve sık dozlarla tekrar başlanır. Belirli maligniteleri olan hastaların, aylar veya hatta ömür boyu oral kortikosteroid tedavisine devam etmeleri gerekebilir. Radyasyon tedavisi sırasında ödem kontrolü için benzer veya daha yüksek dozlar yardımcı olabilir.

Beyin tümörüne bağlı ödem için önerilen doz uygulamaları aşağıdaki şekildedir:

<u>Uygulama A (1)</u>	<u>Doz (mg)</u>	<u>Uygulama yolu</u>	<u>Aralık (saat)</u>	<u>Uygulama süresi</u>
Pre-operatif	20	IM	3-6	
Operasyon sırasında	20-40	IV	1	
Operasyon sonrası	20	IM	3	24 saat
	16	IM	3	24 saat
	12	IM	3	24 saat
	8	IM	3	24 saat
	4	IM	3	24 saat
	4	IM	6	24 saat
	4	IM	12	24 saat

<u>Uygulama B (2)</u>	<u>Doz (mg)</u>	<u>Uygulama yolu</u>	<u>Aralık (saat)</u>	<u>Uygulama süresi</u>
Pre-operatif	40	IM	6	2-3
Operasyon sonrası	40	IM	6	3-5
	20	Oral	6	1
	12	Oral	6	1

8	Oral	8	1
4	Oral	12	1
4	Oral		1

10 günden sonra tedavi kesilmelidir.

Erişkinlerde multipl sklerozun akut alevlenmelerinin tedavisinde önerilen doz 3 gün boyunca günde 1 gram veya 5 gün boyunca günde 1 gramdır. En az 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon olarak verilmelidir.

Diğer endikasyonlarda tedavi edilen klinik probleme bağlı olarak başlangıç dozu 10-500 mg arasında değişmektedir. Yüksek dozlar ciddi, akut durumların kısa süreli tedavisinde kullanılır. 250 mg'a kadar olan başlangıç dozları en az 5 dakika, 250 mg'ın üzerinde dozlar ise en az 30 dakika süresinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır. Devam eden dozlar hastanın yanıtına ve klinik durumuna bağlı olarak belirlenen aralıklarla intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanabilir. Kortikosteroid tedavisi konvansiyonel tedavinin yerine bir tedavi değil, konvansiyonel tedaviye yardımcı bir tedavidir.

İntravenöz infüzyon için başlangıçta hazırlanan solüsyon %5 dekstroz, izotonik sodyum klorür ya da %5 dekstroz + izotonik sodyum klorür içerisinde seyreltilebilir. Uyum problemlerinden kaçınmak için bahsi geçen solüsyonlar dışında diğer ilaçlar ayrı olarak verilmelidir.

Uygulama şekli:

Liyofilize tozu içeren ampul, çözücüsü ile çözüldükten sonra hazırlanan çözelti IM enjeksiyonla veya IV infüzyon yolu ile uygulanabilir. Acil durumlarda tercih edilen uygulama şekli IV enjeksiyondur. İstenilen doz IV yolla yavaş bir şekilde (birkaç dakikalık süreler halinde) verilir. Kas içi enjeksiyonların derin olması gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

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

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

Pediyatrik popülasyon:

Hematolojik, romatik veya renal durumlar gibi endikasyonların yüksek doz tedavilerinde, 30 mg/kg/gün'den maksimum 1 g/gün'e kadar olan dozlar önerilmektedir. Bu doz gün içerisinde veya takip eden günlerde üçe bölünerek verilebilir. Transplantasyon sonrası graft reddi reaksiyonlarında, 3 güne kadar 10-20 mg/kg/gün'den maksimum 1 g/gün'e kadar olan dozlar önerilmektedir. Astım tedavisinde, 1-4 mg/kg/gün dozu 1-3 gün için önerilmektedir.

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

Geriatrik popülasyon:

PRECORT-LİYO, primer olarak kısa süreli koşullarda kullanılır. Özel bir uygulama bulunmamaktadır ancak geriyatrik hastalarda tedavi planlanırken kortikosteroidlerin istenmeyen etkilerinin daha ciddi olarak ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır ve hastalar klinik olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metilprednisolona, diğer glukokortikoidlere veya formülasyondaki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan,
- Sistemik fungal enfeksiyonu olan,
- Belirli bir antiinfektif tedavi uygulanmayan sistemik enfeksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- İntratekal uygulanması kontrendikedir.
- İnek sütüne alerjisi olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).
- Canlı veya canlı zayıflatılmış aşılardan uygulanması, immünosupresif dozlarda kortikosteroid alan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**İmmünosüpresan Etkiler/Enfeksiyonlara Artırılmış Duyarlılık**

Kortikosteroidler enfeksiyona duyarlılığı artırabilir, bazı enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir ve kullanımları sırasında yeni enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. İnflamatuvar yanıtın ve bağışıklık fonksiyonunun baskılanması, fungal, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlılığı ve bu

enfeksiyonların ciddiyetini artırır. Klinik görünüm, sıklıkla atipik olabilir ve tanı konulmadan önce ileri bir evreye ulaşabilir.

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

Suçiçeği enfeksiyonu, normalde hafif bir hastalık olmasına rağmen, immün sistemi baskılanmış hastalarda ölümcül olabilir. Önceden suçiçeği geçirmemiş hastalar (veya ebeveynler), suçiçeği geçiren veya herpes zoster enfeksiyonu olan kişiler ile temastan kaçınmalı, temas gerçekleşir ise acil tıbbi yardım istemelidirler. Temasta bulunan kişilere Varicella zoster immunglobulini (VZIG) ile pasif immünizasyon düşünülmelidir. Sistemik kortikosteroid alan veya 3 ay içinde kullanmış olan, bu hastalığa bağıışıklığı bulunmayan kişilerin, temastan sonra 10 gün içinde aşılanmaları önerilir. Eğer suçiçeği tanısı doğrulanırsa, acil tedavi ve uzman bakımı gerekir. Kortikosteroidler kesilmez hatta dozun artırılması gerekebilir.

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

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

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

Aktif tüberkülozda kortikosteroid kullanımı sadece fulminan veya disemine tüberkülozda sistemik antitüberküloz rejimi ile birlikte kullanılabilir. Eğer latent tüberkülozu olan veya tüberkülin reaktivitesi bulunan hastalarda kortikosteroidlerin kullanılması gerekirse, hastalık reaktifte olabileceği için yakından izlem gerekmektedir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi alması gereken bu hastalarda kemoproflaksi uygulanmalıdır.

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

Kortikosteroidlerin septik şoktaki rolü, hem yararlı hem de zararlı etkileri bildiren erken çalışmalarla tartışmıştır. Bir klinik çalışmadan elde edilen veriler, septik şokta metilprednisolon'un etkinliğini ortaya koymuştur. Bu nedenle bu ürün septik sendrom veya septik şok tedavisinde kullanılmamalıdır. Kortikosteroidlerin septik şoktaki rolü tartışmalıdır ve erken çalışmalar hem yararlı hem de zararlı etkiler bildirmektedir. Bu da yüksek serum düzeyleri ile çalışmaya giren ya da tedaviden sonra ikincil bir enfeksiyon gelişen hastalarda daha yüksek bir mortalite olduğunu ortaya koymuştur. Daha yakın zamanlarda, tamamlayıcı kortikosteroidlerin, adrenal yetmezlik gösteren yerleşik septik şoku olan hastalarda faydalı olduğu öne sürülmüştür. Ancak, septik şokta rutin kullanımı önerilmemektedir. Kısa süreli yüksek doz kortikosteroidlerin sistematik olarak gözden geçirilmesi onların kullanımını desteklememektedir. Bununla birlikte, meta-analizler ve bir gözden geçirme, düşük doz kortikosteroidlerin uzun süreli kürlerinin (5-11 gün) özellikle vazopresöre bağlı septik şoku olan hastalarda mortaliteyi azaltabileceğini düşündürmektedir.

Bağışıklık Sistemi Etkileri

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

İnek sütü alerjisi

PRECORT-LİYO 40 mg, yardımcı madde olarak sığır kaynaklı laktoz monohidrat içermektedir ve bu nedenle, eser miktarlarda inek sütü proteinleri (inek sütü alerjenleri) içerebilir. Akut alerjik durumlar için tedavi edilmiş, inek sütü proteinlerine alerjisi olan hastalarda, bronkospazm ve anafilaksi dahil ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. İnek sütüne alerjisi olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalara PRECORT-LİYO 40 mg uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Akut alerjik durumların tedavisi için PRECORT-LİYO 40 mg alan ve semptomları kötüleşen veya yeni alerjik semptomlar geliştiren hastalarda inek sütü proteinlerine alerjik reaksiyonlar dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). PRECORT-LİYO 40 mg kullanımı durdurulmalı ve hastanın durumu uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Endokrin Etkiler

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

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

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

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

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

3 haftaya kadar sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda, eğer hastalığın nüks etmesi muhtemel değilse ilaç aniden kesilebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda, 3 haftaya kadar günlük 32 mg metilprednisolon dozlarında kortikosteroid kullanımının HPA-aksı baskılanmasına yol açması beklenmez. Aşağıdaki hasta gruplarında, tedavi süresi 3 hafta veya daha kısa olsa da ilacın kademeli olarak kesilmesi önerilir:

- Tekrarlayan sistemik kortikosteroid kürleri uygulanan hastalar (özellikle 3 haftadan uzun sürmüşse),
- Uzun süreli (aylar veya yıllar) kortikosteroid tedavisini takiben, bir yıl içinde kısa süreli bir kür uygulanması gerekmişse,
- Ekzojen kortikosteroid tedavisi dışında adrenokortikal yetmezlik riski taşıyan hastalar,

- Günde 32 mg metilprednisolondan daha yüksek dozlarda tedavi gören hastalar
- Dozlarını tekrarlayan şekilde akşam almakta olan hastalar.

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

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

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

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

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

Metabolizma ve Beslenme

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

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

Psikiyatrik Etkiler

Hastalar ve/veya hasta yakınları, sistemik steroid tedavisi ile görülebilecek ciddi psikiyatrik advers reaksiyonlar konusunda uyarılmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.8). Semptomlar tedavinin başlangıcından sonra birkaç gün ila birkaç hafta içinde ortaya çıkabilirler. Riskler yüksek doz/sistemik maruziyetle daha yüksek olabilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5). Ancak doz seviyeleri reaksiyonun başlangıcı, tipi, şiddeti veya süresinin tahminine izin vermez. Advers reaksiyonların

büyük çoğunluğu, doz azaltılmasına veya ilacın kesilmesine yanıt verirse de özgün tedavi uygulanması gerekebilir. Özellikle depresyon veya intihar düşüncesi gibi bulguların varlığında hastalar ve/veya hasta yakınları, endişe verici psikolojik belirtiler gelişirse yardım istenmesi konusunda uyarılmalıdırlar. Ayrıca nadir de olsa bu tür reaksiyonların ilaç tedavisi sırasında olduğu gibi, ilacın doz azaltılması veya ilaç kesimini takiben kısa süre içinde de gelişebileceği konusunda da uyarıda bulunulmalıdır.

Kendilerinde veya birinci dereceden akrabalarında şiddetli affektif bozukluk olan veya öyküsü bulunan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı düşünüldüğünde özellikle dikkat edilmesi gerekir. Bu bozukluklar depresif veya manik-depresif hastalığı ve önceki steroid psikozunu içerir.

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

Sinir Sistemi Etkileri

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

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

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

Oküler Etkiler

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

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, posterior subkapsüler katarakt ve nükleer katarakt (özellikle çocuklarda), ekzoftalmi veya göz içi basıncında artışa neden olabilir. Bu da optik sinirlere muhtemel hasar veren glokom ile sonuçlanabilir. Glukokortikoidleri alan hastalarda ikincil fungal ve viral enfeksiyonlar da gelişebilir.

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

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımında görme bozukluğu rapor edilebilir. Hastada bulanık görme veya diğer görme bozuklukları gibi semptomlar varsa, katarakt, glokom veya sistemik ve topikal kortikosteroidlerin kullanımından sonra bildirilmiş olan santral seröz korioretinopati (CSCR) gibi nadir görülen hastalıkları içerebilecek olası nedenlerin değerlendirilmesi için hastanın bir göz doktoruna sevk edilmesi düşünülmelidir. Santral seröz korioretinopati, retina yırtılmasına yol açabilir.

Kardiyak Etkiler

Glukokortikoidlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki dislipidemi ve hipertansiyon gibi yan etkileri, yüksek dozlar ve uzun süreli kürler kullanılıyorsa, mevcut kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaları ek kardiyovasküler etkilere karşı predispoze edebilir. Buna göre, bu hastalarda kortikosteroidler bilinçli olarak kullanılmalı ve gerekirse risk modifikasyonu ve ek kardiyak izlemeye dikkat edilmelidir. Düşük doz ve alternatif günlük tedavi kortikosteroid tedavisindeki komplikasyonların insidansını azaltabilir.

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

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

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

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

Vasküler Etkiler

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

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

Gastrointestinal Etkiler

Kortikosteroidlerin yüksek dozu akut pankreatit yapabilir.

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

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

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

Ülseratif kolit.

Perforasyon, apse veya diğer piyogenik enfeksiyonlar.

Divertikülit.

Taze bağırsak anastomozları.

Peptik lserasyon.

Hepatobilier Etkiler

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

Kas-iskelet Etkileri

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

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

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

Araştırmalar

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

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Sistemik kortikosteroidler endike değildir ve bu nedenle travmatik beyin hasarı tedavisi için kullanılmamalıdır, çok merkezli bir çalışmada, plaseboya kıyasla metilprednizolon sodyum süksinat verilen hastalarda yaralanmadan 2 hafta ve 6 ay sonra artan bir mortalite ortaya çıkmıştır. Metilprednizolon sodyum süksinat tedavisi ile nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

Skleroderma Renal Kriz

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

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

Diğer

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

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

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

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

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

Pediyatrik popülasyon:

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

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

Prematüre bebeklere metilprednizolon verilmesinden sonra hipertrofik kardiyomiyopati gelişebilir, bu nedenle uygun tanısal değerlendirme yapılmalı ve kalp fonksiyonları ve yapısı izlenmelidir.

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

Yüksek doz kortikosteroidler çocuklarda pankreatit oluşturabilir.

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

PRECORT-LİYO laktoz (sığır kaynaklı) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

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

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

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

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

İlaç Sınıfı veya Türü - İLAÇ VEYA ETKİN MADDE	Etkileşim	Etki
Makrolid Antibakteriyel - TROLEANDOMİSİN Antibakteriyel - İZONİYAZİD - GREYFURT SUYU	CYP3A4 İNHİBİTÖRÜ	CYP3A4 İNHİBİTÖRÜ. Metilprednisolonun plazma konsantrasyonunda bir artış meydana gelebilir. Metilprednisolon dozunun steroid toksisitesini önlemek için titre edilmesi gerekebilir. Ek olarak, metilprednisolonun, İzonyazidin asetilasyon oranını ve klirensini arttırmak için potansiyel bir etkisi vardır.
Antibiyotik, Antitüberküloz - RİFAMPİN Antikonvülsanlar - FENOBARBİTAL - FENİTOİN	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİSİ	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİSİ Metilprednisolonun plazma konsantrasyonunda bir azalma meydana gelebilir. Birlikte uygulandıklarında istenen etkiye ulaşabilmek için metilprednisolon dozunun arttırılması gerekebilir.
Antiemetik - APREPİTANT - FOSAPREPİTANT Antifungal	CYP3A4 İNHİBİTÖRLERİ (ve SUBSTRATLAR)	CYP3A4 İNHİBİTÖRLERİ (ve SUBSTRATLAR) Metilprednisolonun hepatik klirensi inhibe edilebilir veya indüklenebilir,

- İTRAKONAZOL - KETOKONAZOL Antiviraller - HIV-PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ Farmakokinetik geliştiriciler -KOBİSİSTAT Kalsiyum Kanal Blokörü - DİLTİAZEM Kontraseptifler (oral) - ETİNİLESTRADİOL / NORETİSTERON İmmunosüpresan - SİKLOSPORİN Makrolid Antibakteriyel - KLARİTROMİSİN - ERİTROMİSİN		bu da metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda bir artış veya azalmaya neden olur. İlgili bir dozaj ayarlaması gerekli olabilir. Her iki ilacın kullanımı ile ilişkili advers olayların uygulama ile ortaya çıkması daha olası olabilir. 1) İndinavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörleri kortikosteroidlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. 2) Kortikosteroidler, düşük plazma konsantrasyonlarına neden olan HIV proteaz inhibitörlerinin metabolizmasını indükleyebilir. Siklosporin (1) Metilprednisolon ve siklosporinin birlikte kullanımı ile metabolizma karşılıklı inhibe olabilir, ilaçlardan birinin veya her ikisinin de plazma konsantrasyonu artabilir. Bu sebeple ilaçlar birlikte uygulandıklarında oluşan advers etkiler tek başlarına iken kullanımlarından daha fazla olabilir. 2) Aynı zamanda metilprednisolon ve siklosporin kullanımı ile konvülsiyonlar bildirilmiştir.
Antikonvülsan - KARBAMAZEPİN	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİSİ (ve SUBSTRAT)	CYP3A4 İNDÜKLEYİCİSİ (ve SUBSTRAT) Metilprednizolonun hepatik klerensi

		inhibe edilebilir veya indüklenebilir, bu da metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda bir artış veya azalmaya neden olur. İlgili bir dozaj ayarlaması gerekli olabilir. Her iki ilacın kullanımı ile ilişkili advers olayların uygulama ile ortaya çıkması daha olası olabilir.
İmmunosüpresan - SİKLOFOFAMİD - TAKROLİMUS	CYP3A4 SUBSTRATLARI	CYP3A4 SUBSTRATLARI Metilprednizolon hepatik klerensi inhibe edilebilir veya indüklenebilir, bu da metilprednizolonun plazma konsantrasyonunda bir artış veya azalmaya neden olur. İlgili bir dozaj ayarlaması gerekli olabilir. Her iki ilacın kullanımı ile ilişkili advers olayların uygulama ile ortaya çıkması daha olası olabilir.
Antikoagülanlar (oral)	CYP3A4-Aracılı Olmayan Etkiler	Metilprednizolonun oral antikoagülanlar üzerindeki etkisi değişkendir. Kortikosteroidlerle eşzamanlı olarak verildiğinde antikoagülanların azalmış etkileri bildirilmiştir. Bu nedenle, istenen antikoagülan etkilerini korumak için koagülasyon indeksleri izlenmelidir.
Antikolinerjikler - NÖROMÜSKÜLER BLOKERLER		Kortikosteroidler antikolinerjiklerin etkisini etkileyebilir. (1) Nöromusküler bloke edici ilaçlar gibi antikolinerjiklerle birlikte kortikosteroidlerin yüksek dozda kullanımı ile akut miyopati bildirilmiştir. (Ek bilgi için bkz. Bölüm

		4.4 Kas-iskelet sistemi.) (2) Kortikosteroid alan hastalarda panküronyum ve veküronyumun nöromüsküler bloke edici etkilerinin antagonize olduğu bildirilmiştir. Bu etkileşim bütün yarışmalı nöromüsküler blokörlerle beklenebilir.
Antikolinesterazlar		Steroidler myastenia graviste antikolinesterazların etkilerini azaltabilir.
Anti-diyabetikler		Kortikosteroidler kan glikoz konsantrasyonlarını artırabileceğinden, anti-diyabetik ajanların doz ayarlamaları gerekebilir.
Aromataz inhibitörleri -AMİNOGLUTİMİD		Aminoglutimid-indüklü adrenal supresyon, uzamış glukokortikoid tedavisinin neden olduğu endokrin değişiklikleri şiddetlendirebilir.
NSAİİ'lar (non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar) - yüksek doz ASPİRİN (asetilsalisilik asit)		(1) Kortikosteroidler NSAİİ ile birlikte verildiğinde gastrointestinal kanama ve ülserasyon insidansında artış olabilir. (2) Metilprednisolon, salisilat serum seviyelerinin azalmasına yol açabilen yüksek doz aspirin klirensini artırabilir. Metilprednisolon tedavisinin kesilmesi, salisilat toksisitesinin artmasına neden olacak şekilde salisilat serum seviyelerinde artışa yol açabilir.
Potasyum tüketen ajanlar		Kortikosteroidler eşzamanlı olarak potasyum tüketen ajanlar (yani

		diüretikler) ile uygulandığında, hastalar hipokalemi gelişimi için yakından gözlenmelidir. Kortikosteroidler diüretiklerin diüretik etkisini antagonize eder. Ayrıca, amfoterisin B, ksantanlar veya beta2 agonistleri ile kortikosteroidlerin birlikte kullanımıyla artan bir hipokalemi riski de vardır.
--	--	---

Kortikosteroidler tüm antihipertansiflerin hipotansif etkisini antagonize eder.

Kortikosteroidler kardiyak glikozitler ile verildiğinde hipokalemi riskinde artış vardır.

Kortikosteroidlerin etkileri mifepristondan 3-4 gün sonra azaltılabilir.

Alkol/Beslenme/Bitki etkileşimleri:

Alkol: Alkol ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (gastrik mukozal irritasyonu arttırabilir).

Besin: Metilprednisolon kalsiyum absorpsiyonunu engeller. Kafein kısıtlanmalıdır.

Bitkisel ürünler: St. John's wort (sarı kantaron), metilprednisolon düzeylerini düşürebilir. Cat's claw ve ekinezya ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (immünostimulan etkileri vardır).

Geçimsizlikler

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

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

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

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

Laktasyon dönemi

Metilprednisolon düşük miktarda anne sütüne geçer. Günlük 40 mg'a kadar olan metilprednisolon kullanımı bebekte sistemik etkilere neden olmaz. Bu tıbbi ürün, anne ve bebek için fayda-risk oranının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra, emzirme sırasında kullanılmalıdır. Klinik nedenlerle yüksek dozlar gerekirse, bebeğin anne sütüyle birlikte metilprednisolon almasını önlemek için emzirmeden kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı istenmeyen etkiler (görme bozuklukları ya da göz içi basınçta artıştan dolayı görmede azalma, baş dönmesi, baş ağrısı gibi) hastanın konsantrasyon ve reaksiyon kabiliyetini bozabilir. Bu nedenle araba veya makine kullanımı için risk oluşturabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Sıklık sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

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

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Sıklık†	İstenmeyen etkiler
-------------------------------	---------	--------------------

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bilinmiyor	Enfeksiyon (klinik semptom ve bulguların baskılanması ile enfeksiyonların ciddiyeti ve hassasiyetinin artması dahil); Fırsatçı enfeksiyon; Uyuyan tüberkülozun tekrarlaması (bkz. Bölüm 4.4), Peritonit [#]
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	Bilinmiyor	Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda kaposi sarkomunun oluştuğu bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin kesilmesi klinik remisyona neden olabilir.
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Lökositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Aşırı duyarlılık (Anafilaktik reaksiyon; Anafilaktoid reaksiyon).
Endokrin hastalıklar	Bilinmiyor	Cushingoid; Hipopitüitarizm (hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın bastırılması dahil); Steroid yoksunluk sendromu (ateş, miyalji, artralji, rinit, konjonktivit, ağrılı kaşıntılı deri nodülleri ve kilo kaybı dahil).
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Bilinmiyor	Metabolik asidoz; Sodyum retansiyonu; Sıvı retansiyonu; Bozulmuş glikoz toleransı; Alkaloz hipokalemik; Dislipidemi; Artan insülin gereksinimleri (veya diyabetiklerde oral hipoglisemik ajanlar); Lipomatozis; Artan iştah (kilo artışı ile sonuçlanabilir);

		Epidural lipomatozis.
Psikiyatrik hastalıklar	Bilinmiyor	Tüm kortikosteroidler için affektif bozukluklar (irritabl, öforik, depresif ve değişken duygudurum, uyuşturucu bağımlılığı ve intihar düşünceleri gibi) dahil olmak üzere geniş bir yelpazede psikiyatrik reaksiyonlar, psikotik reaksiyonlar (mani, delüzyonlar, halüsinasyonlar ve şizofreni dahil), davranış bozuklukları, sinirlilik, anksiyete, uyku bozuklukları ve konfüzyon ve amnezi gibi bilişsel işlev bozuklukları bildirilmiştir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda reaksiyonlar oluşabilir. Yetişkinlerde şiddetli reaksiyonların sıklığı% 5 -% 6 olarak tahmin edilmiştir. Kortikosteroidlerin geri çekilmesinde psikolojik etkiler bildirilmiştir; frekans bilinmemektedir.
Sinir sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Papilödem ile artmış intrakraniyal basınç [Benign intrakranial hipertansiyon]; Nöbet; Amnezi; Bilişsel bozukluk; Baş dönmesi; Baş ağrısı.
Göz hastalıkları	Seyrek	Bulanık görme (bkz. Bölüm 4.4)
	Bilinmiyor	Arka subkapsüler kataraktlar; Ekzoftalmus (gözün öne doğru ilerlemesi); Glokom; Optik sinire olası hasar ile papilödem; Korneal veya skleral incelme; Oftalmik viral veya fungal hastalıkların

		alevlenmesi; Santral seröz korioretinopati
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Bilinmiyor	Vertigo.
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor	Duyarlı hastalarda konjestif kalp yetmezliği; Aritmi.
Vasküler hastalıklar	Bilinmiyor	Hipertansiyon; Hipotansiyon; Trombotik olaylar
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bilinmiyor	Hıçkırık; Pulmoner emboli.
Gastrointestinal hastalıklar	Bilinmiyor	Peptik ülser (olası peptik ülser perforasyonu ve peptik ülser kanaması ile birlikte); Gastrik kanama; İntestinal perforasyon; Pankreatit; Ülseratif özofajit; Özofajit; Özofagus kandidiyazisi; Karın ağrısı; Karın şişliği; İshal; Dispepsi; Mide bulantısı; Kusma; Ağızda kötü tat, özellikle hızlı uygulama ile ortaya çıkabilir.
Hepatobiliyer hastalıklar	Bilinmiyor	Hepatit†; Karaciğer enzimlerinin artışı (örneğin, alanin aminotransferaz artmıştır (ALT, SGPT), aspartat aminotransferaz artmıştır (AST, SGOT)).
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor	Ekimozlar; Deri atrofi (ince kırılabilir cilt); Akne; Anjiyoödem; Peteşi; Ciltte damarlanma; Telanjiyektazi; Ciltte hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon; Hirsutizm; Kızarıklık; Eritem; Kaşıntı; Ürtiker; Hiperhidroz.

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları	Bilinmiyor	Büyüme geriliği; Osteoporoz; Kas zayıflığı; Osteonekroz; Patolojik kırık; Kas atrofisi; Miyopati; Nöropatik artropati; Atralji; Miyalji.
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Bilinmiyor	Menstürasyon düzensizliği; Amenore.
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Bilinmiyor	Bozulmuş yara iyileşmesi; Periferik ödem; Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu; Yorgunluk; Halsizlik; Geri çekme semptomları - Uzun süreli tedaviden sonra kortikosteroid dozunda çok hızlı bir azalma, akut adrenal yetmezliğe, hipotansiyona ve ölüme neden olabilir. Bununla birlikte, bu sürekli tedavinin verildiği bir endikasyonla kortikosteroidler için daha uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.4).
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Bilinmiyor	Skleroderma Renal Kriz*
Araştırmalar	Bilinmiyor	Artmış intraoküler basınç; Karbonhidrat toleransında azalma; Kandaki potasyum düzeyinde azalma (potasyum kaybı); idrarda kalsiyum düzeyinin artması; Kanda alkali fosfataz düzeyinin artması; Kanda üre miktarının artması; Deri testlerine reaksiyonların baskılanması.
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Bilinmiyor	Tendon rüptürü (özellikle Aşıl tendonu); Spinal kompresyon kırığı (vertebral kompresyon kırıkları).

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

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PRECORT-LİYO’nun kortikosteroidlerle akut doz aşımının klinik sendromu yoktur. Kortikosteroidlerin aşırı dozunu takiben akut toksisite ve/veya ölüm raporları nadirdir. Doz aşımı durumunda spesifik bir panzehir mevcut değildir; tedavi destekleyici ve semptomatiktir. Metilprednisolon diyaliz edilebilir. Kronik doz aşımını takiben, belirli bir süre boyunca doz seviyelerinin kademeli olarak azaltılmasıyla adrenal supresyon olasılığına karşı korunmalıdır. Böyle bir durumda, hastanın başka herhangi bir stresli epizod sırasında desteklenmesi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Üreme hormonları ve insülinler haricindeki sistemik hormonal preparatlar; Sistemik kullanıma yönelik kortikosteroidler; Sistemik kullanıma yönelik kortikosteroidler, düz; Glukokortikoidler

ATC kodu : H02AB04

Metilprednisolon sentetik ve fluorsuz bir kortikosteroiddir. Metilprednisolonun antienflamatuar etkinliği, prednisolonunkinden daha güçlüdür. Vücutta su ve tuz tutulumunu indükleyici etkisi ise prednisolonunkinden daha azdır.

Metilprednisolon sodyum süksinat, metilprednisolon ile aynı metabolik ve antienflamatuar etkilere sahiptir. Parenteral yoldan eşdeğer dozlarda uygulandıklarında, her iki bileşiğin biyolojik

etkinlikleri eşdeğerdir. İntravenöz uygulama sonrası eozinofil sayısının baskılanması gösterge olarak alındığında metilprednisolon sodyum süksinatın, hidrokortizon sodyum süksinata göre potensi en az 4 kat daha fazladır. Bu veri metilprednisolon ve hidrokortizonun oral uygulama sonrası göreceli potensi ile tutarlılık göstermektedir. Metilprednisolon, hidrokortizonun en az beş katı anti-inflamatuar aktiviteye sahip bir kortikosteroiddir. Glukokortikoid ve mineralokortikoid etkisinin geliştirilmiş ayrımı, sodyum ve su tutma insidansının azalmasına neden olur.

Glukokortikoidler güçlü ve çok çeşitli metabolik etkilere sahiptirler. Buna ek olarak değişik uyaranlara karşı vücudun bağışıklık cevabını da hafifletirler.

Doğal kortikosteroidlerin (hidrokortizon ve kortizon), tuz tutucu özellikleri de bulunmakla birlikte, adrenokortikal yetmezlik durumunda replasman tedavisi amacıyla kullanılmaktadırlar. Doğal kortikosteroidlerin sentetik analogları ise güçlü antienflamatuar etkinlikleri nedeniyle birçok organ sistemi bozukluklarında kullanılmaktadırlar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Metilprednisolon farmakokinetiği, uygulama yolundan bağımsız olarak doğrusaldır.

Emilim:

Metilprednisolon sodyum süksinatın intravenöz infüzyonundan sonra (20 dakika süreyle 30 mg/kg veya 30-60 dakika süreyle 1 g), yaklaşık 20 mcg/ml doruk metilprednisolon konsantrasyonuna ulaşmıştır. Altı yetişkin gönüllüye yapılan tek 40 mg IV bolus enjeksiyonun ardından doruk metilprednisolon düzeyleri 42-47 mcg/100 ml olarak bildirilmiştir. IM enjeksiyonla IV enjeksiyondan daha düşük doruk düzeyler elde edilse de, plazma düzeyleri metilprednisolon absorpsiyonun oranı diğer uygulama yoluyla eşdeğer olduğundan uzun süre devam etmektedir. Metilprednisolonun 40 mg dozda 22 erkek yetişkine IM enjeksiyonundan sonra 2 saat içerisinde 33,67 mcg/100 ml doruk plazma konsantrasyonuna ulaşılmıştır.

Dağılım:

Metilprednisolon dokulara yaygın olarak dağılır, kan-beyin bariyerini geçer ve anne sütüne geçer. Görünür dağılım hacmi yaklaşık 1,4 L/kg'dır. Metilprednisolonun insanlarda plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %77'dir.

Biyotransformasyon:

Metilprednisolon, esas olarak globuline ve daha az albümine olmak üzere plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanır. Sadece bağlanmamış kortikosteroidin farmakolojik etkileri vardır veya

metabolize edilir. Metabolizma karaciğerde ve daha az oranda böbrekte gerçekleşir. İnsanlarda, metilprednizolon karaciğerde inaktif metabolitlere metabolize edilir; başlıcaları 20a-hidroksimetilprednizolon ve 20 β -hidroksimetilprednizolondur.

Karaciğerdeki metabolizma esas olarak CYP3A4 yoluyla gerçekleşir. (CYP3A4 aracılı metabolizmaya dayalı ilaç etkileşimlerinin listesi için bkz. bölüm 4.5).

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

Eliminasyon:

Metabolitler idrarla atılır.

Toplam metilprednizolonun ortalama eliminasyon yarı ömrü 1,8 ila 5,2 saat aralığındadır. Toplam klerens yaklaşık 5 ila 6 mL/dak/kg'dır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü normal sağlıklı yetişkinlerde 2,4 ila 3,5 saat arasında değişir ve uygulama yolundan bağımsız gibi görünmektedir.

Sağlıklı yetişkin gönüllülere intravenöz veya intramüsküler metilprednizolon enjeksiyonunu takiben toplam vücut klirensi yaklaşık 15-16 L/saat'tir. 22 yetişkin erkek gönüllüye tek bir 40 mg IM enjeksiyondan 2 saat sonra 33,67 mikrogram/100 ml'lik pik metilprednizolon plazma seviyelerine ulaşılmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

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

Mutajenik potansiyel:

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

Kanserojenik potansiyeli:

Metilprednizolon, kemirgen karsinogenesisite çalışmalarında resmi olarak değerlendirilmemiştir. Farelerde ve sıçanlarda karsinogenesisite için test edilen diğer glukokortikoidler ile değişken

sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, yayınlanan veriler, budesonid, prednizolon ve triamsinolon asetonid içeren çeşitli ilgili glukokortikoidlerin içme suyunda erkek sıçanlara oral uygulandıktan sonra hepatosellüler adenom ve karsinomların insidansını artırabildiğini göstermektedir. Bu tümörijenik etkiler, mg/m² bazında tipik klinik dozlardan daha az olan dozlarda ortaya çıkmıştır. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi:

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat

Monobazik sodyum fosfat anhidr.

Laktoz monohidrat (sığırcaynaklı)

Sodyum klorür

6.2. Geçimsizlikler

Perfüzyon izotonik çözeltilerde yapılmalıdır (serum fizyolojik veya glukoz).

6.3. Raf ömrü

24 ay'dır.

Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml renksiz cam ampul ve 2 ml çözücü cam ampul

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

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

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İSTANBUL

Tel. : 0212 410 39 50

Faks. : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

228/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ