

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROMEZON DR 1 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet 1 mg prednizon içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)...43,1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Geciktirilmiş salım sağlayan tablet.

Sarı renkli, yuvarlak, bikonveks, geciktirilmiş salım sağlayan tablettir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ROMEZON DR bir kortikosteroiddir. Antienflamatuvar ve immünosüpresif bir ajan olarak kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duyulan aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Alerjik hastalıklar: Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen erişkin ve pediatrik hastalarda, atopik dermatit, ilaç hipersensitivite reaksiyonları, mevsimsel veya perennial alerjik rinit ve serum hastalığı,
- Dermatolojik hastalıklar: Otoimmün bülöz hastalıklar, eritema multiforme, Steven-Johnson sendromu gibi ilaç reaksiyonları, pyoderma gangrenosum, sistemik lupus eritematosus, egzemalar gibi hekimin gerekli gördüğü enflamatuvar dermatolojik hastalıklarda endikedir,
- Endokrin hastalıklar: Konjenital adrenal hiperplazisi, malign hiperkalsemi, non-supresif tirodit, primer ve sekonder adrenokortikal yetmezlik (bu endikasyonda hidrokortizon veya kortizon ilk seçenektir),
- Gastrointestinal hastalıklar: Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin akut epizodları,
- Hematolojik hastalıklar: Prednison geniş bir yelpazede gerek non-malign (örn. idiyopatik trombositopenik purpura, hemolitik anemi vs.) gerekse malign (lenfoma, lösemi, multipl miyelom) hematolojik hastalıkların tedavisinde tek başına veya diğer tedavi edici ajanlarla kombine olarak endikedir,
- Sinir sistemi hastalıkları: Pnömokokkal menenjit, myastenia gravis, kronik inflamatuvar nöropati, vaskülit gibi otoimmün hastalıklar ve diğer nörolojik hastalıklarda gereklilik durumlarında kullanılır,

- Göz hastalıkları: Sempatik oftalmi, topikal steroidlere cevap vermeyen üveit ve enflamatuvar göz hastalıkları
- Organ transplantasyonu ile ilişkili hastalıklar: Akut veya kronik solid organ reddi
- Akciğer hastalıkları: Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut alevlenmesi, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, aspirasyon pnömonisi, astım, şiddetli ve yaygın pulmoner tüberküloz (uygun kemoterapik ajanla birlikte kullanılır), hipersensitivite pnömonisi, kriptojenik organize pnömoni, idiyopatik eozinofilik pnömoniler, uygun anti-PCP antibiyotiklerle tedavi edilen HIV (+) bireylerde ortaya çıkan hipoksemiyle ilişkili Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP), semptomatik sarkoidoz,
- Renal hastalıklar: İdiyopatik tipte veya lupus eritematozusa bağlı nefrotik sendromda proteinüri remisyonunu indüklemek veya idrar oluşumunu uyarmak için,
- Romatolojik hastalıklar:
  - Akut gut artritinde ek tedavi olarak kısa süreli uygulama (hastanın akut episod veya şiddetlenmeyi atlatması için),
  - Seçili durumların kötüleşmesi esnasında veya idame tedavisinde: Ankilozan spondilit, dermatomyozit/polimiyozit, romatizmal polimiyalji, psoriatik artrit, nükseden polikondrit, juvenil romatoid artrit (izole vakalar düşük doz idame tedavisi gerektirebilir) dahil romatoid artrit, Sjogren sendromu, sistemik lupus eritematoz, vaskülit.
- Spesifik enfeksiyonlar: Nörolojik veya miyokardiyal tutulumla birlikte seyreden trişinozis, subaraknoid blok veya olası blok durumlarıyla seyreden tüberküloz menenjitde uygun antitüberküloz kemoterapi ile birlikte.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

ROMEZON DR'nin uygun kullanım dozu, hastalığın şiddetine ve hastanın gösterdiği yanıtı göre değişir. Çocuklarda, hastalığa göre doktor tarafından ayarlanmış dozlar kullanılmalıdır. Doz; yaş veya vücut ağırlığı ile belirtilen sabit oranlara bağlı kalmak yerine bireyselleştirilmelidir.

Başlangıç dozu, tedavisi amaçlanan hastalığa bağlı olarak günde 5 ila 60 mg arasında değişebilir.

Hasta eğer hızlı salımlı prednizon, prednizolon ya da metilprednizolon tedavisi görüyorsa, gecikmiş salımlı tedaviye; relatif potense göre doz denkliği sağlanarak geçiş yapılmalıdır.

Hastalığın daha hafif seyrettiği durumlarda, daha düşük dozlar genellikle yeterli olurken, bazı hastalarda daha yüksek başlangıç dozları gerekebilir. Başlangıç dozlaması, tatmin edici bir yanıt elde edilinceye kadar sürdürülmeli veya uyarlanmalıdır. Yeterli bir süre geçtikten sonra tatmin edici bir yanıt alınamamışsa ROMEZON DR bırakılmalı ve hasta uygun başka bir tedaviye geçirilmelidir. Dozlama gereksinimlerinin değişken olduğu, dozlamının tedavi edilen hastalık ve hastanın cevabı baz alınarak bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Uygun bir yanıt alındıktan sonra, uygun idame dozu; yeterli klinik yanıtı sağlayacak en düşük doza ulaşıncaya kadar, başlangıç dozunun uygun zaman aralıkları ile küçük miktarlarda azaltılması ile belirlenmelidir.

İlaç dozu açısından sürekli gözlemin gerekli olduğu unutulmamalıdır. Doz ayarlaması yapılmasını gerekli kılan durumlara, hastalık seyrinin gerilemesi veya kötüleşmesine sekonder olarak klinik durumda oluşan değişiklikler, hastanın ilaca olan bireysel yanıtı ve hastanın, tedavi edilmekte olan hastalık ile doğrudan ilişkisi olmayan stresli durumlara maruz kalmasının etkileri dahildir. Bu gibi durumlarda, hastanın durumuna uygun olacak bir süre boyunca ilaç dozunun artırılması gerekli olabilir. Kronik bir durumda, kendiliğinden bir gerileme süreci ortaya çıkarsa tedavi kesilmelidir. Uzun süreli tedaviden sonra ilaç bırakılacaksa, ilacın kademeli olarak azaltılarak bırakılması önerilir.

Romatoid artrit uzun süreli tedavisinde, günde 10 mg'a kadar olan bireyselleştirilmiş prednizon dozu, hastalığın seyrindeki ciddiyete göre ayarlanmalıdır.

ROMEZON DR, çeşitli kortikosteroidlerin aşağıdaki tabloda belirtilen miligram dozlarına eşdeğerdir:

Betametazon, 0,75 mg	Parametazon 2 mg
Kortizon, 25 mg	Prednizolon, 5 mg
Deksametazon, 0,75 mg	Prednizon, 5 mg
Hidrokortizon, 20 mg	Triamsinolon, 4 mg
Metilprednizolon, 4 mg	

Tabloda belirtilen doz eşitlikleri, belirtilen etkin maddelerin sadece oral ya da intravenöz uygulamaları için geçerlidir. Bu etkin maddeler ve türevleri, intramüsküler ya da eklem boşluğuna enjekte edildiğinde, relatif özellikleri büyük oranda değişebilir.

### **Uygulama şekli:**

Adrenal korteks, gece 2 ila sabah 8 saatleri arasında maksimum aktivite gösterirken, öğleden sonra saat 4 ile gece yarısı arasında aktivitesi minimum düzeydedir. Ekzojen kortikosteroidler, adrenal korteksin maksimum aktivite gösterdiği zamanda verildiğinde, adrenokortikoid aktivitesini en düşük seviyede baskılar. ROMEZON DR, etkin maddeyi ilaç alımından sonra yaklaşık 4 saatlik bir gecikme ile serbest bırakmak üzere tasarlanmıştır; ROMEZON DR'nin uygulanma zamanı belirlenirken, geciktirilmiş salım farmakokinetiği ve tedavi edilecek hastalık veya durum göz önünde bulundurulmalıdır.

ROMEZON DR ağız yoluyla alınır. ROMEZON DR geciktirilmiş salımlı tablet dozları yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

ROMEZON DR geciktirilmiş salımlı tablet, prednizon içeren bir çekirdek tablet ve inert bir kaplamadan oluşur. Prednizonun geciktirilmiş salımı bu inert kaplamaya bağlı olduğu için hastalar tabletlerin kırılmaması, bölünmemesi veya çiğnenmemesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Hipotiroidizm ve karaciğer sirozu olan hastalarda, nispeten düşük bir doz yeterli olabilir veya bir doz azaltılması gerekebilir.

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

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü uzayabilir; dozun azaltılması dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

## **Böbrek yetmezliği**

Böbrek yetmezliği olan hastalara prednizonun da dahil olduğu kortikosteroidler reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

## **Geriatrik popülasyon:**

65 yaş ve üzeri popülasyonda kullanımı için yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak yaşlı popülasyonda olası böbrek ve karaciğer yetmezliği durumunda prednizonun da dahil olduğu kortikosteroidler reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Yaşlı gönüllüler ile genç gönüllüler arasında güvenilirlik veya etkinlik açısından genel farklılık gözlemlenmemiştir ve diğer rapor edilen klinik deneyimlerde, yaşlı ve genç hastalar arasında cevap bakımından fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, geriatrik hastalarda kortikosteroid kaynaklı yan etki insidansı artabilir ve dozla ilişkilidir. Osteoporoz, en sık rastlanan komplikasyondur ve yaş-eşleşmeli kontrollerde ve daha genç popülasyonlar ile karşılaştırıldığında kortikosteroid ile tedavi edilen geriatrik hastalarda daha yüksek insidans oranında görülür. Kemik mineral yoğunluğundaki kayıplar, en çok tedavinin erken aşamasında görülür ve steroid çekilmesinden veya daha düşük dozların (örn.,  $\leq 5$  mg/gün), kullanılmasından sonra zamanla iyileşebilir. 7.5 mg/gün ya da daha yüksek prednizon dozları, daha yüksek kemik yoğunluğu varlığında bile, içe kıvrık osteoporoz hastalarına oranla gerek vertebral gerekse de non-vertebral kırıkların artan rölatif riski ile ilişkilendirilir. Komplikasyonları en aza indirmek ve prednizon dozunu kabul edilebilir en düşük seviyede tutmak için prednizon endikasyonlarının düzenli olarak gözden geçirilmesinin yanı sıra, düzenli kemik mineral yoğunluğu değerlendirmeleri ve kırık önleme stratejileri oluşturulması dahil olmak üzere geriatrik hastaların rutin taraması yapılmalıdır. Bazı bifosfonatların birlikte verilmesinin, kortikosteroidle tedavi edilen erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda kemik erimesini geciktirdiği gösterilmiştir ve bu ajanlar, kortikosteroid kaynaklı osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde önerilmektedir.

Eşdeğer ağırlık bazlı dozların, yaşlı hastalarda, daha genç popülasyonlara oranla daha yüksek toplam ve serbest prednizon plazma konsantrasyonları sağladığı ve renal ve non-renal klirensi azalttığı bildirilmiştir. Hepatik, renal veya kardiyak fonksiyonlarda azalma ve eş zamanlı hastalık veya diğer ilaç tedavisi sıklığını büyük ölçüde yansıtan, çoğunlukla doz aralığının en düşük ucundan başlamak üzere, yaşlı bir hasta için doz seçimi dikkatli yapılmalıdır.

Bu ilacın önemli ölçüde böbrek tarafından atıldığı bilinmektedir ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu ilaca karşı toksik reaksiyon riski daha yüksek olabilir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma olasılığı daha fazla olduğu için doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi yararlı olabilir.

## **Pediyatrik popülasyon**

Çocuklarda, hastalığa göre doktor tarafından ayarlanmış dozlarda kullanılmalıdır. Doz; yaş veya vücut ağırlığı ile belirtilen sabit oranlara bağlı kalmak yerine bireyselleştirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Prednizonun pediyatrik popülasyonda kullanımının etkililik ve güvenliliği, pediyatrik popülasyon üzerinde yürütülmüş bazı klinik çalışmalara, ve yetişkinlerdeki ve pediyatrik popülasyondaki seyir ve patofizyolojisi benzer olan hastalıklar için, yetişkinler üzerinde yürütülmüş klinik çalışmalara dayanmaktadır.

Uzun süreli kortikosteroid kullanımı çocuklarda büyüme ve gelişme üzerinde negatif etkilere

yol açabilir.

Uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören pediatrik hastaların büyüme ve gelişimi dikkatle gözlemlenmelidir.

Prednizonun pediatrik popülasyondaki etkililik ve güvenliliği, kortikosteroidlerin yetişkin ve pediatrik popülasyonlarda birbirine benzer olan, iyi bilinen etki mekanizmasına dayanmaktadır. Yayımlanmış çalışmalar, pediatrik hastaların nefrotik sendrom (>2 yaş) ve agresif lenfoma ve lösemi (>1 ay) tedavilerinde etkililik ve güvenliliğe ilişkin kanıtlar sağlamaktadır. Bunun yanında, bazı varsayımlar ve şiddetli astım ve hırıltılı nefes alma gibi, pediatrik kortikosteroid kullanımı için belirtilen diğer endikasyonlar, hastalık seyrinin ve patofizyolojisinin iki popülasyonda büyük oranda benzer olduğu bilinen durumlar için, yetişkinler üzerinde yürütülmüş yeterli ve iyi kontrollü çalışmalara dayanmaktadır. Prednizonun pediatrik popülasyonda yol açabileceği advers etkiler, yetişkinlerdekilere benzerdir. Yetişkinlerde olduğu gibi, pediatrik hastalar da kan basıncı, kilo, boy, göz içi basıncı ölçümleri ve enfeksiyon, psikososyal değişimler, tromboembolizm, peptik ülser, katarakt ve osteoporoz varlığının klinik değerlendirmesi ile sıkça ve dikkatlice gözlemlenmelidir.

Sistemik kortikosteroidler dahil herhangi bir uygulama yolu ile kortikosteroid tedavisi gören çocuklar, büyüme hızında düşüş yaşayabilirler. Kortikosteroidlerin büyüme üzerindeki bu negatif etkisi düşük dozlarda ve HPA eksenini süpresyonunun klinik kanıtı (örn. kosintropin uyarı testi ve bazal kortizol seviyesi) olmadığı durumlarda da gözlemlenmiştir. Dolayısıyla büyüme hızı, çocuklarda sistemik kortikosteroid maruziyetinin yaygın olarak kullanılan HPA aksisi fonksiyon testlerinden daha hassas bir belirtici olabilir. Herhangi bir uygulama yolu ile kortikosteroid tedavisi gören çocukların büyüme eğrisi gözlemlenmeli ve uzun dönem tedavinin büyüme üzerindeki potansiyel etkileri, elde edilen klinik faydalarla ve diğer tedavi alternatiflerinin uygunluğu ile kıyaslanmalıdır. Kortikosteroidlerin büyüme üzerindeki potansiyel etkisini en aza indirmek için çocuklardaki doz, mümkün olan en düşük etkili doza titre edilmelidir.

#### **4.3.Kontrendikasyonlar**

Etkin madde prednizona veya bölüm 6.1'de sıralanan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda nadir görülen anafilaksi vakaları ortaya çıkmıştır.

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

Prednizon farmakoterapisi sadece kesinlikle gerekli görüldüğü durumlarda verilmeli ve aşağıdaki koşulların varlığında uygun anti-enfeksiyon tedavisi eşliğinde verilmelidir:

- Akut viral enfeksiyonlar (herpes zoster, herpes simpleks, varicella, herpetik keratit),
- HBsAg-pozitif kronik aktif hepatit,
- Canlı aşılarla aşılardan yaklaşık 8 hafta önce ve immünizasyondan 2 hafta sonra,
- Sistemik mikozlar ve parazitler (örneğin nematodlar),
- Polimiyelit,
- BCG inokülasyondan sonra lenfadenit,
- Akut ve kronik bakteriyel enfeksiyonlar,
- Tüberküloz geçmişi (dikkat: Reaktivasyon!) olan hastalarda, glukokortikoidler, immünosupresif özelliklerinden dolayı enfeksiyon oluşturabilir veya enfeksiyonları

tetikleyebilir. Bu tür hastalar dikkatlice (örneğin bir tüberkülin testi yapılarak) izlenmelidir. Özel risk altındaki hastalara tüberkülostatik tedavi uygulanmalıdır.

Ayrıca, prednizon farmakoterapisi sadece kesinlikle gerekli görüldüğü durumlarda verilmeli ve aşağıdaki koşulların varlığında gerekirse uygun bir ek tedavi eşliğinde verilmelidir:

- Gastrointestinal ülserler,
- Şiddetli osteoporoz ve osteomalazi
- Kontrol edilmesi güç olan Hipertansiyon,
- Şiddetli diyabetes mellitus,
- Psikiyatrik hastalıklar (Aynı zamanda hastanın geçmişinde var ise),
- Dar ve geniş açılı glokom,
- Kornea ülserleri ve kornea yaralanmaları.

İntestinal perforasyon riski nedeniyle, prednizon, sadece kesinlikle gerekli görüldüğü durumlarda verilmeli ve aşağıdaki durumlarda ek izleme ile verilmelidir:

- Perforasyon tehditi olan şiddetli ülseratif kolit,
- Divertikülit,
- Entero-anastomozlar (hemen ameliyat sonrası).

#### Endokrin Fonksiyonunda Değişiklikler

ROMEZON DR'nin sürekli kullanımında hastalar hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen baskılanması, Cushing sendromu ve hiperglisemi riski bakımından izlenmelidir.

Kortikosteroidler, tedavinin kesilmesinden sonra kortikosteroid yetmezliği potansiyeline sahip reversible hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen supresyonuna neden olabilir. İlaça bağlı ikincil adrenokortikal yetmezlik, dozajın kademeli olarak azaltılmasıyla en aza indirilebilir. Bu tür göreceli yetmezlik, tedavinin kesilmesinden sonra aylarca sürebilir; bu nedenle, bu dönemde meydana gelen herhangi bir stres durumunda, hormon tedavisi yeniden başlatılmalıdır. Hasta zaten kortikosteroid alıyorsa, dozajın artırılması gerekebilir.

Mineralokortikoid sekresyonu bozulabilceğinden, aynı anda tuz ve/veya bir mineralokortikoid uygulanmalıdır. Mineralokortikoid takviyesi bebeklik döneminde özellikle önemlidir.

Kortikosteroidlerin metabolik klirensi, hipotiroid hastalarında azalır ve hipertiroid hastalarında artar. Hastanın tiroid durumundaki değişiklikler kortikosteroid dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

#### Davranışsal ve Duygudurum Bozuklukları

Kortikosteroid kullanımı, öfori, uykusuzluk, ruh hali değişimleri, kişilik değişiklikleri ve şiddetli depresyondan açık psikotik belirtilere kadar uzanan merkezi sinir sistemi etkileri ile ilişkili olabilir. Ayrıca, mevcut duygusal dengesizlik veya psikotik eğilimler kortikosteroidlerle daha da kötüleşebilir.

#### Oftalmik Etkiler

##### Görme bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile görme bozukluğu bildirilebilir. Hastalarda, bulanık görme veya diğer görme bozuklukları ortaya çıkarsa; katarakt, glokom veya santral

seröz korioretinoplati (CSCR) gibi nadir hastalıklar da dahil olmak üzere olası nedenleri değerlendirmek için bir göz doktoruna sevk edilmelidir. Bu etkiler, sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımında bildirilmiştir.

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, arka subkapsüler katarakt, optik sinirlere olası hasar veren glokoma sebep olabilir ve mantar veya virüslere bağlı sekonder oküler enfeksiyonların oluşumunu artırabilir.

Optik nörit tedavisinde oral kortikosteroidlerin kullanılması önerilmez ve yeni atak riskinde artışa neden olabilir.

Bazı kişilerde göz içi basıncı yükselebilir. Kortikosteroid tedavisi 6 haftadan fazla devam ederse, göz içi basıncı izlenmelidir.

Korneal perforasyon nedeniyle oküler herpes simpleks öyküsü olan hastalarda kortikosteroidler dikkatli kullanılmalıdır. Kortikosteroidler aktif oküler herpes simpleksinde kullanılmamalıdır.

#### Kardiyovasküler Fonksiyonda/Böbrek Fonksiyonunda Değişiklikler

Kortikosteroidler kan basıncının yükselmesine, tuz ve su tutulumuna, potasyum, kalsiyum atılımının artmasına neden olabilir. Bu etkiler, yüksek dozlarda kullanıldığı zamanlar haricinde, sentetik türevlerde daha az görülebilir. Yemeklerde tuzun kısıtlanması ve potasyum takviyesi gerekli olabilir.

ROMEZON DR ile tedavi sırasında, kontrol edilmesi güç hipertansiyonu olan hastalarda düzenli tansiyon kontrolü gereklidir. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar, durumlarının kötüye gitme riski nedeniyle yakından takip edilmelidir.

Literatürde, yakın zaman geçirilen bir miyokard enfarktüsü sonrası kortikosteroid kullanımı ile sol ventrikül serbest duvar rüptürü arasında belirgin bir ilişki olduğu bildirilmektedir; bu nedenle, bu hastalarda kortikosteroidlerle tedavide çok dikkat edilmelidir.

Bu ajanlar konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Aşılama

Kortikosteroidlerin immünsüpresif dozlarını alan hastalarda canlı veya canlı, zayıflatılmış aşılama uygulanması kontrendikedir. Öldürülmüş veya inaktive edilmiş aşılama uygulanabilir, ancak bu tür aşılara verilen yanıt tahmin edilemez. Aşılama prosedürleri, örneğin Addison hastalığı için replasman tedavisi olarak kortikosteroid alan hastalarda gerçekleştirilebilir.

Kortikosteroid tedavisi sırasında, hastalar çiçek hastalığına karşı aşılanmamalıdır. Özellikle yüksek dozda kortikosteroid kullanan hastalarda, olası nörolojik komplikasyon tehlikeleri ve antikör yanıtı eksikliği nedeniyle diğer aşılama prosedürleri yapılmamalıdır.

#### Nöromusküler Etkiler

Kontrollü klinik çalışmalar, multipl sklerozun akut alevlenmelerinin çözülmesinin hızlandırılmasında kortikosteroidlerin etkili olduğu gösterilmiş olsa da, kortikosteroidlerin hastalığın nihai sonucunu veya doğal seyrini etkilediğini göstermez. Çalışmalar, önemli bir etki göstermek için nispeten yüksek dozda kortikosteroidlerin gerekli olduğunu göstermektedir.

Akut miyopati, sıklıkla nöromusküler iletim (örneğin, myasthenia gravis) bozuklukları olan hastalarda veya nöromusküler bloke edici ilaçlarla (örn., Panküronyum) birlikte tedavi gören

hastalarda yüksek dozda kortikosteroid kullanımı ile gözlenmiştir. Bu akut miyopati geneldir, oküler ve solunum kasları içerebilir ve kuadriparezis ile sonuçlanabilir. Kreatin kinaz yüksekliği oluşabilir. Kortikosteroidlerin alımını durdurduktan sonra klinik düzelme veya iyileşme haftalar ya da yıllar gerektirebilir.

#### Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkomunun, çoğunlukla kronik durumlar için kortikosteroid tedavisi alan hastalarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kortikosteroidlerin alımının durdurulması klinik iyileşme gösterebilir.

#### Skleroderma böbrek krizi

Sistemik sklerozlu hastalarda, günlük 15 mg veya üzeri prednizon dozunda gözlenen hipertansiyon ve idrar çıkışının azalması ile birlikte skleroderma renal kriz insidansı (muhtemel ölümcül) nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Kan basıncı ve böbrek fonksiyonu (s-kreatinin) rutin olarak kontrol edilmelidir. Böbrek krizinden şüphelenildiğinde kan basıncı dikkatle kontrol edilmelidir.

ROMEZON DR açlık koşulunda alındığı takdirde, prednizonun istenen kan konsantrasyonu elde edilemez. Yeterli etkinliğini sağlamak için ROMEZON DR her zaman yemeklerle birlikte veya sonra alınmalıdır. Bununla birlikte önerilere uygun olarak alındığı durumlarda da tek bir farmakokinetik çalışmada %11 olmakla birlikte tüm farmakokinetik çalışmalarda %6-%7 oranında düşük plazma konsantrasyonları görülebilir. Bu durum ROMEZON DR yeterince etkin değilse değerlendirilmelidir. Bu şartlar altında bir konvansiyonel hızlı salımlı formülasyona geçiş yapılması dikkate alınabilir.

Uzun süreli tedavinin ikamesi, sonlandırılması veya devam edilmemesi durumunda, aşağıdaki riskler dikkate alınmalıdır:

Romatoid artrit hastalığı aktivitesinin nüks etmesi, akut adrenal yetmezlik (özellikle stresli durumlarda örn. enfeksiyonlar sırasında, kaza sonrasında, fiziksel zorlanmanın artması durumunda), kortizon yoksunluk sendromu.

ROMEZON DR kullanımı sırasında insülin veya oral anti-diyabetik ihtiyacının artması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle diabetes mellitus hastaları yakın takip altında tedavi edilmelidir.

Sabah alınan konvansiyonel hızlı salımlı formülasyonlarla karşılaştırıldığında uyku bozuklukları prednizonun yavaşlatılmış salım formülasyonu ile daha sık ortaya çıkmıştır. İnsomnia meydana gelir ve iyileşmezse, hızlı salımlı tabletlere geçiş yapılması uygun olabilir.

ROMEZON DR ile tedavi, gelişmekte olan veya var olan enfeksiyon semptomlarını maskeleyebilir; bu nedenle teşhis çabalarını daha zor hale getirebilir.

ROMEZON DR'nin düşük dozda dahi uzun süre kullanımı, enfeksiyon riskinin artmasına yol açar. Bu muhtemel enfeksiyonlar ender olarak normal şartlar altında da enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar tarafından da oluşturulabilir (fırsatçı enfeksiyonlar olarak adlandırılan).

Bazı viral hastalıklar (suçiçeği, kızamık) glukokortikoid ile tedavi edilen hastalarda daha şiddetli bir seyir alabilir. Daha önce suçiçeği veya kızamık enfeksiyonu geçirmemiş immün süprese edilmiş bireyler özellikle risk altındadır. ROMEZON DR ile tedavi edilirken bu kişilerin, suçiçeği veya kızamık ile enfekte kişilerle temasları varsa bir önleyici tedavi başlanmalıdır.

Strongiloid (kıl kurdu) enfestasyonu olduğu bilinen ya da şüphelenilen hastalarda glukokortikoidler, Strongyloid hiperenfeksiyonuna ve yaygın larva göçü ile yayılmasına yol açabilir.

İnaktif aşılar ile aşılama yapıldığında; glukokortikoidlerin yüksek dozları ile immün yanıtın ve dolayısıyla aşı başarısının bozulmuş olabileceği dikkate alınmalıdır.

ROMEZON DR ile uzun süreli tedavi gören hastaların, (üç aylık aralıklarla göz muayeneleri dahil) düzenli tıbbi takipleri gerektiği belirtilmiştir; nispeten yüksek dozlar verilir ise, potasyum takviyeleri ve sodyum kısıtlaması sağlanmalı ve serum potasyum seviyeleri izlenmelidir.

ROMEZON DR tedavisi sırasında belirli olayların (kazalar, cerrahi prosedür vb) neden olduğu fiziksel stres düzeyi yüksek ise, geçici bir doz artışı gerekli olabilir.

Tedavi ve kullanılan dozaj süresine bağlı olarak, kalsiyum metabolizması üzerinde olumsuz etki beklenmelidir. Bu nedenle osteoporoz profilaksisi tavsiye edilir ve diğer risk faktörleri (ailesel yatkınlık, ileri yaş, menopoz sonrası durum, protein ve kalsiyum, aşırı sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, fiziksel aktivitede azalma dahil) varsa özellikle önemlidir. Profilaksi kalsiyum ve D vitamini takviyesi yanı sıra fiziksel aktiviteye dayanmaktadır. Önceden var olan osteoporoz durumunda, ilave bir tedavi dikkate alınmalıdır.

Uzun dönem boyunca yüksek doz prednizon kullanıldığında (4 hafta, en az 30 mg/gün), spermatogenezin geri dönüşümlü bozukluklarının tıbbi ürün kesilmesinden sonra birkaç ay devam ettiği gözlenmiştir.

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, çocuklarda büyüme ve gelişmede negatif etki sergileyebilmektedir. Pediatrik hastaların büyümesi ve gelişmesi; kortikosteroid tedavisinin uzatılmasına karar verilmeden önce dikkatli şekilde izlenmelidir.

Kortikosteroidler kemik oluşumunu azaltır ve hem kalsiyum regülasyonu üzerindeki etkileri (örn. kalsiyum absorpsiyonunu azaltmak ve sekreyonunu arttırmak) hem de osteoblast fonksiyonunun inhibisyonu yoluyla kemik erimesini artırırlar. Bu, protein katabolizmasındaki artışa bağlı kemik protein matriksindeki azalma ve cinsiyet hormon üretiminin azalması ile birlikte, çocuklarda ve adolesanlarda kemik büyümesinin inhibisyonuna ve her yaşta osteoporoz gelişimine yol açabilir.

Sistemik uygulanan kortikosteroidler de dahil olmak üzere; kortikosteroid tedavisi gören çocuklarda büyüme hızlarında azalma görülebilmektedir. HPA (hipotalamik pitüiter adrenal) aksın baskılandığını yansıtan laboratuvar belirtileri (örn. kosintropin stimülasyonu ve bazal kortizon seviyesi) görülmeksizin kortikosteroidin düşük sistemik dozlarında büyüme üzerindeki bu negatif etki gözlemlenmiştir. Bu sebeple büyüme hızı; sistemik kortikosteroid tedavisi alan

çocuklar için HPA fonksiyon testlerinden daha duyarlı gösterge olabilmektedir. Kortikosteroid tedavisi alan çocukların büyümesi izlenmeli ve uzun süreli tedavinin büyümedeki potansiyel etkileri; edinilen klinik yararlar, alternatif tedavilerin uygunluğu ile birlikte değerlendirilmelidir. Kortikosteroidlerin büyümedeki potansiyel etkilerini minimuma indirmek amacıyla, çocukların tedavileri en düşük etkili doza titre edilmelidir.

Suçiçeği ve kızamık, kortikosteroid tedavisi alan bağışıklığı olmayan çocuklar veya yetişkinlerde daha şiddetli ve öldürücü olarak gelişebilir. Bu hastalıkları geçirmemiş çocuk veya yetişkinlere maruziyeti önlemek için özel dikkat gösterilmelidir. Eğer hasta suçiçeğine maruz kalmışsa, profilaksi için varicella zoster immünoglobulin (VZIG) endikedir. Eğer hasta kızamığa maruz kalmışsa, intramüsküler immünoglobulin (IG) profilaksisi endikedir. Suçiçeği geliştiğinde antiviral ajanlarla tedavi düşünülmelidir.

Çocuk hastalar; kan basıncı, vucüt ağırlığı, göz içi basıncının sıklıkla ölçümleri yapılarak ve enfeksiyon gelişmesi, psikososyal bozukluklar, tromboembolizm, peptik ülseri, katarakt ve osteoporoz durumları için klinik değerlendirmeler ile dikkatli şekilde takip edilmelidirler.

Bu tıbbi ürün laktöz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktöz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

- Aminoglutetimid: Aminoglutetimid, kortikosteroid ile birlikte kullanımından dolayı adrenal supresyon kaybına yol açabilir.
- Antikolinesteraz ajanları: Antikolinesteraz ajanları ve kortikosteroidlerin birlikte kullanımı miyastenia gravisli hastalarda ciddi zayıflıklara neden olabilir. Mümkünse antikolinesteraz ajanları, kortikosteroid tedavisine başlamadan 24 saat önce bırakılmalıdır.
- Antitüberküler ilaçlar: Serum konsantrasyonları düşebilir.
- Kolestiramin: Kolestiramin, kortikosteroidlerin klirensini artırabilir.
- Kalp glikozidleri: Glikozidlerin etkisi potasyum eksikliği nedeniyle yükselebilir.
- Salüretikler/ laksatifler: Potasyum atılımı artar.
- Antidiyabetik ajanlar: Kan şekeri düşürücü etkisi azalır.
- Kumarin türevleri: Kumarin türevi antikoagülanların etkinliği azalabilir veya artabilir.
- Aspirin ve salisilat gibi non-steroid antienflamatuvar ilaçlar : Aspirin veya steroid olmayan antienflamatuvar ilaçların ve kortikosteroidlerin birlikte kullanılması gastrointestinal yan etki riskini artırır. Hipoprotrombinemide, aspirin ile kortikosteroidlerin birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Salisilatların klirensi, aynı anda kortikosteroid kullanımı ile artabilir, bu durum salisilat serum düzeylerinin düşmesine veya kortikosteroidin geri çekilmesiyle salisilat toksisitesi riskini artırabilir.
- Non-depolarizan kas gevşeticiler: Kas gevşemesi uzayabilir.
- Atropin ve diğer antikolinerjikler: ROMEZON DR ile eşzamanlı kullanımı göz içi basıncını daha fazla artırabilir.
- Prazikuantel: Glukokortikoidler kanda prazikuantel konsantrasyonlarını düşürebilir.
- Klorokin, hidroksiklorokin, meflokin: Miyopatilerin, kardiyomyopatilerin oluşma riski artar.

- Somatropin: Somatropin etkinliği azalabilir.
- Östrojenler (örn. oral kontraseptifler): Glukokortikoidlerin etkinliğini artırabilirler.
- Meyan kökü: Glukokortikoid metabolizmasını inhibe edebilir.
- Rifampisin, fenitoin, barbitüratlar, bupropion ve primidon: Glukokortikoid etkinliğini azaltırlar.
- Siklosporin: Siklosporin kan seviyeleri artar. Nöbet riski vardır.
- Amfoterisin B: Amfoterisin B ve hidrokortizonun beraber kullanımıyla birlikte kardiyak genişleme ve konjestif kalp yetmezliği gözlenen vakalar bildirilmiştir.
- Siklofosfamid: Siklofosfamidin etkileri artabilir.
- ADE inhibitörleri: Kan sayımı değişikliklerinin oluşma riski artabilir.
- CYP3A inhibitörleri (ör., ketakanazol, makrolid antibiyotikler): Kobisistat içeren ürünler de dahil olmak üzere CYP3A inhibitörleri ile birlikte kullanımı sonucu sistemik yan etki riski artabilir. Sağlayacağı fayda, sistemik kortikosteroid yan etkilerin artmış riskinden daha ağır basmadıkça, kombinasyondan kaçınılmalıdır; bu durumda, hastalar sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri açısından izlenmelidir.
- Alüminyum ve magnezyum antiasitler: Glukokortikoid emilimi azalır. Bununla birlikte, ROMEZON DR gecikmeli salım mekanizmasına bağlı olarak prednizon ve alüminyum/magnezyum antiasitleri arasında bir etkileşim mümkün değildir.
- Kortikosteroid tedavisi alan hastalar, antikor yanıtının inhibisyonu nedeniyle toksoidlere ve canlı veya inaktive aşılara karşı yanıtı azaltabilirler. Ayrıca kortikosteroidler, canlı zayıflatılmış aşılarda bulunan bazı organizmaların çoğalmasını tetikleyebilir. Mümkünse kortikosteroid tedavisi kesilene kadar aşılardan veya toksoidlerin rutin uygulaması ertelenmelidir.

Tanı yöntemleri üzerindeki etki: Alerji testlerinin neden olduğu cilt reaksiyonları bastırılabilir. Protirelin uygulanmasından sonra TSH artışı azaltılabilir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### 4.6. Gebelik ve laktasyon

#### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D'dir.

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

Oral kontraseptifler glukokortikoidlerin etkinliğini artırabildiğinden, ROMEZON DR ile birlikte kullanımına dikkat edilmelidir.

#### Gebelik dönemi:

İnsanlarda yapılan çoklu kohort ve vaka kontrollü çalışmalar, ilk trimesterde maternal kortikosteroid kullanımının, yarık damağın eşlik ettiği veya etmediği yarık dudak oranını yaklaşık 1/1000 bebekten 3-5/1000 bebeğe kadar artırdığını belirtmektedir. İki prospektif vaka kontrollü çalışma, rahim içinde maternal kortikosteroidde maruz kalan bebeklerde doğum ağırlığının düştüğünü göstermiştir.

ROMEZON DR, üreme üzerindeki etkileri bakımından resmi olarak değerlendirilmemiştir. Yayınlanmış literatür, prednizonun aktif metaboliti olan prednizolonun, sıçanlar, tavşanlar, hamsterler ve farelerde teratojenik olduğunun gösterildiğini ve yavruda yarık dudak insidansının arttığını belirtmektedir. Teratojenisite çalışmalarında, 30 mg/kg (mg/m<sup>2</sup> vücut yüzeyi karşılaştırmasına dayanarak 60 kg'lık bir bireyde 290 mg'a eşdeğer) ve daha yüksek maternal

dozlarda, sıçanlarda fetal letalitede yükselme ve fetal vücut ağırlığında azalma ile birlikte yarık dudak görülmüştür. 20 mg/kg maternal dozda (mg/m<sup>2</sup> karşılaştırmasına dayanarak 60 kg'lık bir bireyde 100 mg'a eşdeğer), farelerde yarık dudak gözlenmiştir. Ayrıca, prednizolona maruz kalan gebe sıçanların fetüslerinde, duktus arteriozosus darlığı gözlenmiştir.

İnsanlarda, düşük doğum ağırlığı riskinin, dozla ilgili olduğu ve düşük kortikosteroid dozları verilerek minimuma indirilebileceği görülmektedir. Altta yatan maternal koşulların rahim içi gelişimin kısıtlanmasına ve düşük doğum ağırlığına katkıda bulunması muhtemel olmakla birlikte, bu maternal koşulların, artan orofasiyal yarık riskine ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir.

Prednizolon, gebelikte kullanıldığında fetal zarara yol açabilir. ROMEZON DR, gebelik döneminde, ancak potansiyel faydanın fetüsün maruz kaldığı potansiyel riske ağır bastığı takdirde kullanılmalıdır. İlaç gebelik esnasında kullanıldığı takdirde veya hasta bu ilacı kullanırken gebe kaldığı takdirde, hasta fetüse yönelik potansiyel risk bakımından değerlendirilmelidir. Gebelikte önemli dozlarda kortikosteroid almış annelerden doğan çocuklar, hipoadrenalizm belirtileri bakımında dikkatlice izlenmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

Prednizonunun aktif metaboliti olan prednizolon insan sütünde salgılanır. Raporlar, insan sütündeki prednizolon konsantrasyonunun maternal serum seviyelerinin %5 ila 25'i arasında olduğunu, toplam bebek günlük dozlarının düşük, maternal günlük dozunun yaklaşık %0.14'ü olduğunu önermektedir. Prednizolona anne sütü aracılığıyla bebeğin maruz kalma riski, anne ve bebek için emzirmenin bilinen faydalarına karşı değerlendirilmelidir.

Emziren anneye ROMEZON DR verilirken dikkatli davranılmalıdır. ROMEZON DR'nin emziren anneye reçete edilmesi gerekiyorsa, istenen klinik etkiye ulaşmak için en düşük doz reçete edilmelidir.

Uzun sürelerle yüksek doz kortikosteroid, bebek büyüme ve gelişiminde potansiyel olarak problemler yaratabilir ve endojen kortikosterid üretimine müdahale edebilir.

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

ROMEZON DR'nin araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkisine dair bilgi mevcut değildir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Aşağıda listelenen istenmeyen etkilerin sıklığı ve şiddeti doza ve tedavi süresine bağlıdır. Prednizon ile tavsiye edilen doz aralığında (düşük doz kortikoid tedavisinin 1 ila 10 mg arasında değişen günlük dozu) görülen listedeki advers etkiler, 10 mg üzerindeki dozlara oranla daha düşük şiddette ve sıklıkta ortaya çıkmaktadır.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler doza ve tedavi süresine bağlı olarak ortaya çıkabilir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) ve seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/ 10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Enfeksiyonlara ve enfeksiyon şiddetine karşı hassasiyette artma

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Orta şiddetli lökositoz, lenfopeni, eozinopeni, polisitemi

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: İmmün savunmasını düşürme, enfeksiyonları maskeleyen, gizli enfeksiyonların alevlenmesi

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar

Bilinmiyor: Anafilaksi, anjiyoödem

### **Endokrin hastalıkları**

Yaygın: Cushing sendromu indüksiyonu (tipik belirtileri: ay şeklindeki yüz, üst vücut obezitesi ve plethor)

Seyrek: Cinsel hormon salgısında bozulma (amenore, iktidarsızlık), tiroid fonksiyon bozukluğu

Bilinmiyor: Çocuklarda büyümenin baskılanması, karbonhidrat toleransında azalma, menstrual düzensizlikler, sekonder adrenokortikal ve pitüiter yanıtızlık (özellikle stres, travma, cerrahi ve hastalık döneminde)

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Ödemli sodyum retansiyonu, potasyum atılımında yükselme (Dikkat: Aritmi), iştah artışı ve kilo alma, glukoz toleransında azalma, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü epidural, epikardiyal veya mediastinal lipomatoz, hipokalemik alkaloz, sıvı tutulumu, protein katabolizmasına bağlı negatif azot dengesi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: İnsomnia (uykusuzluk)

Seyrek: Depresyon, iritabilite, öfori, nabız yükselmesi, psikoz

Bilinmiyor: Duygusal dengesizlik, ruh halinde değişim, kişilik değişiklikleri

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Seyrek: Psödötümör serebri (yalancı tümör sendromu), gizli epilepsi belirtileri ve açık epilepsi olgularında nöbet gelişimine yatkınlık

Bilinmiyor: Araknoidit, konvülsiyon, duysal bozukluk, vertigo, menenjit, nörit, nöropati paraparezi/parapleji, parestezi

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Katarakt (özellikle arka subkapsüler bulanıklık ile), glokom

Seyrek: Korneal ülser ile ilgili semptomların şiddetlenmesi, viral, fungal ve bakteriyel göz enflamasyonlarının ilerlemesi

Bilinmiyor: Ekzofitalmi, artmış göz içi basıncı, santral seröz korioretinopati, bulanık görme (Bkz. Bölüm 4. 4)

### **Kardiyak hastalıklar:**

Bilinmiyor: Bradikardi, kalp durması, kardiyak aritmiler, kardiyak genişleme,dolaşım

bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, yağ embolisi, hipertansiyon, prematüre bebeklerde hipertrofik kardiyomiyopati, yeni miyokard enfarktüsünü takiben miyokardiyal rüptür, pulmoner ödem, senkop, taşikardi, tromboembolizm, tromboflebit.

### **Vasküler hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, arterioskleroz ve tromboz riskinin artması, vaskülit (aynı zamanda uzun süre kullanımından sonra yoksunluk sendromu)

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan (NSAİİ ile birlikte olmayan): Gastrointestinal ülserasyonlar, gastrointestinal kanama

Seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: Bulantı, diyare, kusma, şişkinlik, karaciğer enzim değerlerinde yükseklik, ülseratif özofajit, karaciğer büyümesi, hıçkırık, halsizlik

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Deri çatlakları, atrofi, telenjiektazi, kapiller incelleme/hassasiyet, peteşi, ekimoz

Yaygın olmayan: Hipertrikoz, steroid akne, yara iyileşmesinde gecikme, rosacea şeklinde (perioral) dermatit, deri pigmentasyonunun değişmesi

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ilaç alerjisi gibi)

Bilinmiyor: Hirsutizm, kafa derisinde kuruma, ödem, fasial eritem, terlemede artış, kaşıntı, steril apse, deride çizgilenme, alerji testinde baskılanmış reaksiyonlar, kafa derisinde incelleme, ürtiker

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kas atrofisi ve güçsüzlüğü, osteoporoz (doza bağlı, düşük dozda bile görülebilir)

Seyrek: Aseptik osteonekroz (humerus ve femurun başında)

Bilinmiyor: Steroid miyopati, tendon rüptürü, vertebra ve uzun kemiklerde kırıklar, kas kütlelerinde azalma

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Skleroderma renal kriz\*

\*Skleroderma renal kriz

Farklı alt popülasyonlar arasında skleroderma renal krizinin ortaya çıkması farklılık göstermektedir. En yüksek risk diffüz sistemik sklerozlu hastalarda bildirilmiştir. En düşük risk sınırlı sistemik sklerozlu (%2) ve juvenil başlangıçlı sistemik sklerozlu (%1) hastalarda bildirilmiştir.

### **Üreme sistemi hastalıkları**

Spermatozoa hareketliliğinde ve sayısında değişiklik

### **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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

ROMEZON DR ile akut intoksikasyon bilinmemektedir. Doz aşımı durumunda özellikle endokrin, metabolik ve elektrolitlere bağlı istenmeyen etkilerde artış beklenebilir. Çocuklarda; hepatomegali ve abdominal distansiyon gözlemlenmiştir.

Prednizonun antidotu bilinmemektedir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan kortikosteroidler, Glukokortikoidler

ATC kodu: H02AB07

Prednizon sistemik tedavi için kullanılan non-florin bir glukokortikoiddir.

Prednizon neredeyse tüm dokulardaki metabolizma üzerinde doza bağımlı bir etki göstermektedir. Fizyolojik şartlarda, bu etkiler, dinlenme halinde ve stres altında homeostazın sürdürülmesi bununla birlikte immün sistemin aktivitelerinin kontrolü için çok önemlidir.

ROMEZON DR için saptanan dozda prednizon ani anti-inflamatuvar (antiekudatif ve antiproliferatif) etkiye ve gecikmiş immunosupresif etkiye sahiptir. Bu kimyasal göçümü ve immün hücrelerin aktivitesini inhibe etmesinin yanı sıra inflamatuvar mediyatörlerin (lizozomal enzimlerin, prostaglandinlerin ve lökotrienlerin) etkilerini ve salıverilmesini ve immün reaksiyonları da inhibe eder.

Yüksek dozlu uzun süreli tedavi, adrenal korteksin ve immün sistemin bozulmuş yanıtıyla sonuçlanır. Hidrokortizon için tanımlanan mineralotropik etki prednizonda saptanabilir ve serum elektrolit seviyelerinin kontrol edilmesini gerektirebilir.

Romatoid artritli hastalarda, pro-inflamatuvar sitokinler örneğin interlökin-1 ve interlökin-6 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ), sabah erken saatlerde en yüksek plazma seviyelerine ulaşır (örn. IL6 sabah saat 7-8 arası). ROMEZON DR verilisinden ve gece yarısı prednizon salıverilmesinden sonra sitokin konsantrasyonlarında azalma gösterilmiştir (absorbsiyon başlangıcı sabah saat 2-4 ve C<sub>maks</sub> sabah 4-6 arası).

Prednizonun etkililiği ve güvenliliği aktif romatoid artritli hastalarda çift kör kontrollü iki çalışmada değerlendirilmiştir.

İlk çalışmada, prednizon ya da prednizolon ile ön tedavide 288 hastanın toplamında 12 haftalık çok merkezli randomize çift kör faz III çalışmalarında, aynı dozda prednizona geçiş grubunda sabah tutukluğunun %23 azaldığı, referans grupta değişim olmadığı gözlemlenmiştir.

12 haftalık tedaviden sonra sabah tutukluğu süresinde rölatif değişim:

Rölatif değişim [%]	Prednizon DR (n = 125)	Prednizon IR (n = 129)
Ortalama (SD)	-23 (89)	0 (89)
Medyan (min, maks)	-34 (-100, 500)	-13 (-100, 610)

Bir sonraki açık etiketli uzatma evresinde (9 aylık tedavi), sabah tutukluğu süresinde ortalama değişim %50 'dir.

12 haftalık tedaviden sonra sabah tutukluğu süresinde değişim:

Sabah tutulumu süresince	Prednizon	
	Ortalama (SD)	N
0. ay Çalışmanın başlangıcı	156 (97)	107
12. ay Açık etiketli fazın sonunda	74 (92)	96

Aynı çalışmada, 12 haftalık tedaviden sonra, prednizon ile tedavi gören grupta pro-inflamatuvar sitokin IL 6 'de %29 azalma gözlenirken, standart prednizon ile tedavi gören grupta değişim gözlenmemiştir. Prednizon ile 12 aylık tedaviden sonra IL -6 değerleri sabit kalır.

12 aydan sonra IL-6 seviyelerinde değişim:

IL-6 [IU/L]	Prednizon	
	median (min, maks)	N
0. ay Çalışmanın başlangıcı	860 (200, 23000)	142
12. ay Açık etiketli fazın sonunda	470 (200, 18300)	103

Değerler <200 IU / L istatistiksel analizler için 200 IU / L olarak ayarlanmıştır.

DMARD tedavisine yetersiz yanıt veren plasebo kontrollü hastalarda yapılan ikinci bir çalışmada, prednizonun etkinliği doğrulanmıştır. 12 haftanın sonunda, prednizon kullanan hastalar, plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %29,4 ve %10,1) anlamlı daha yüksek ACR20 ve ACR50 yanıt oranına (sırasıyla % 46,8 ve % 22,1) sahiptiler. Başlangıçtan (prednizon grubu için 5,2 ve plasebo grubu için 5,1), 12. haftaya kadar sürede; plasebo grubunda görülen DAS 28 skorlarının ortalama değişimiyle (-0,7 puan değişimi) karşılaştırıldığında, prednizon grubunda (-1,2 puan) daha büyük bir ortalama değişimin olduğu belirlenmiştir.

12 haftalık tedaviden sonra, prednizon kullanan hastalarda sabah tutukluğu süresi 86,0 dk (66 dakikalık değişim), plasebo kullanan hastalarda sabah tutukluğu süresi 114,1 dk (42,6 dakikalık değişim)'dir. Prednizon, diğer DMARD'lar ile kombinasyon şeklinde güvenle kullanılabilir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

ROMEZON DR prednizon içeren geciktirilmiş salım sağlayan tablettir. ROMEZON DR uygulamasını izleyen 4-6 saat içerisinde prednizon salınır. Ardından prednizon hızla ve neredeyse tamamen emilir.

#### Dağılım:

Doruk serum düzeylerine ilaç uygulamasından yaklaşık 6-9 saat sonra ulaşılır.

#### Biyotransformasyon:

Prednizonun %80'inden fazlası karaciğerde ilk geçiş metabolizması ile prednizolona dönüştürülür. Prednizonun prednizolona oranı yaklaşık olarak 1: 6 ila 1:10'dur.

Değişmemiş prednizonun farmakolojik etkisi önemsizdir. Prednizolon, prednizonun aktif metabolitidir. Bileşikler, plazma proteinlerinden transkortine (kortikosteroid bağlayıcı globulin, CBG) yüksek afiniteyle ve plazma albüminine düşük afiniteyle geridönüştürülür olarak bağlanırlar.

Düşük doz aralığında (5 mg'a kadar dozlar) serbest prednizolon, yaklaşık %6 oranında bulunur. Bu doz aralığında metabolik eliminasyonu doğrusaldır. 10 mg üzeri doz aralıklarında, transkortinin bağlanma kapasitesi gitgide tükenir ve daha fazla serbest prednizolon kalır. Bu, daha hızlı bir metabolik eliminasyona yol açar.

#### Eliminasyon:

Prednizolon, başlıca hepatik metabolizma ile yaklaşık %70'i glukuronidasyon ve yaklaşık %30'u sulfatasyon yoluyla elimine olur. Ayrıca 11β, 17β-dihydroxyandrost-1,4-dien-3-on ve 1,4-pregnadien-20-ol'e dönüşür. Metabolitler hormonal aktivite göstermez ve başlıca renal eliminasyona uğrar. Prednizonun ve prednizolonun etkisiz metabolitleri değişmeden idrarla atılır. İhmal edilebilir miktarda prednizon ve prednizolon; değişmemiş olarak idrara geçmektedir.

Prednizolonun plazma yarı ömrü yaklaşık 3 saattir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü uzayabilir; dozun azaltılması dikkate alınmalıdır. Prednizonun biyolojik etkisinin süresi, serumda kalma süresini aşmaktadır.

### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

2003 yılında 27 sağlıklı denek ile yapılan biyoyararlanım çalışmasında prednizonun hızlı salım formülasyonu ile karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Parametre	Prednizon 5 mg: Hafif yemekten 2,5 saat sonra	Prednizon 5 mg: Yemekten hemen sonra	Referans ürün 5 mg: Açlık koşulunda
Maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ): ng/mL	20,2 (18,5; 21,9)	21,8 (20,0; 23,7)	20,7 (19,0; 22,5)
Maksimum plazma konsantrasyonuna erişme zamanı ( $t_{maks}$ ): sa	6,0 (4,5; 10,0)	6,5 (4,5; 9,0)	2,0 (1,0; 4,0)
İlaç salımı gecikme süresi ( $t_{lag}$ ): sa	4,0 (3,5; 5,0)	3,5 (2,0; 5,5)	0,0 (0,0; 0,5)
Konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan ( $EAA_{0-\infty}$ ): ng x sa/mL	110 (101; 119)	123 (114; 133)	109 (101; 118)

Değerler, en küçük kareler geometrik ortalaması ve aralığındadır.

İlaç uygulaması sonrası 4-6 saatlik gecikme gibi önemli bir fark ile birlikte, Prednizon kontrollü salım yapan tabletin plazma konsantrasyon profili, hızlı salım yapan tablet ile çok benzerdir. Düşük plazma konsantrasyonu dozların %6-7'sinde görülmüştür.

Prednizon 1 mg, 2 mg ve 5 mg dozları için,  $EAA$  ve  $C_{maks}$ 'a dayalı doz oransallığı gösterilmiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Prednizon, kanserojenik çalışmalarında resmi olarak değerlendirilmemiştir. Yayınlanmış literatürün incelenmesi sonucu, prednizonun aktif metaboliti olan prednizolonun tipik klinik dozlardan daha düşük dozlarda çalışıldığı kanserojenlikle ilgili çalışmalar belirlemiştir. 2 yıllık bir çalışmada, 368 mcg/kg/gün dozda ( $mg/m^2$  vücut yüzey alanı karşılaştırmasına dayanarak 60 kg ağırlığında bir kişide 3.5mg/güne eşdeğer) içme suyunda prednizolon uygulanmış erkek Sprague-Dawley sıçanlarında artmış hepatik adenom insidansı gelişmiştir. Daha düşük dozlar çalışılmamış ve bu nedenle bir etki seviyesi tanımlanamamıştır. 18 aylık bir çalışmada, prednizolonun aralıklı oral gavaj uygulaması, ayda 1,2,4.5 veya 9 kez 3mg/kg prednizon ( $mg/m^2$  vücut yüzey alanı karşılaştırmasına dayanarak 60 kg ağırlığında bir kişide 29 mg'a eşdeğer) verilen dişi Sprague-Dawley sıçanlarında tümör oluşumuna sebep olmamıştır.

Prednizon, genotoksisite bakımından resmi olarak değerlendirilmemiştir. Yine de, yayınlanmış çalışmalarda prednizolonun, mevcut değerlendirme standartlarına göre *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli* kullanan Ames bakteriyel ters mutasyon testinde veya fare lenfoma L5178Y hücreleri kullanan bir memeli hücre gen mutasyon testinde metabolik aktivasyonla veya metabolik aktivasyon olmadan mutajenik olmadığı bildirilmiştir. Çinli Hamster Akciğer (CHL)

hücreleri hakkında yayınlanmış bir kromozom aberasyon çalışmasında, test edilen en yüksek konstrasyonda metabolik aktivasyon olan yapısal kromozom aberasyonlarının insidansında hafif bir artış görülmüştür, ancak bu etkinin tartışmalı olduğu görülmektedir. Çalışma tasarımı mevcut kriterleri karşılamamış olsa da, Prednizolon, faredeki *in vivo* mikronükleus analizinde genotoksik etkiler yaratmamıştır.

Prednizon, fertilité çalışmalarında resmi olarak değerlendirilmemiştir Kortikosteroidlerin erkek sıçanlarda üremeyi bozduğu gösterilmiştir. Ancak, klinik kullanımla adet düzensizlikleri olduğu bildirilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)

Dibazik kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Povidon K 29/32

Kroskarmelloz sodyum

Sarı demir oksit

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Gliseril behenat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Mevcut değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

Primer ambalaj, ALU/ALU blister ambalajdadır. ROMEZON DR 1 mg'lık tabletler halinde 30 tabletlik blister ambalajlarda takdim edilmiştir.

Sekonder ambalaj karton kutuda takdim edilmiştir.

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

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

## **7.RUHSAT SAHİBİ**

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.,

No:10, 34885, Sancaktepe/ İstanbul

Tel: 0216 564 80 00

Faks: 0216 564 80 99

**8. RUHSAT NUMARASI**

2017/709

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

İlk ruhsat tarihi: 22.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**