

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROMEZON DR 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 5 mg prednizon içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir).....39,1 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 yetişkinlerde, özellikle sabah tutukluğunun eşlik ettiği orta ve şiddetli aktif romatoid artrit tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ROMEZON DR'nin uygun kullanım dozu, hastalığın şiddetine ve hastanın gösterdiği bireysel cevaba göre değişir. Genellikle 10 mg prednizon ile tedaviye başlanması önerilir. Bazı durumlarda, daha yüksek bir başlangıç dozu gerekli olabilir (örneğin, 15 ya da 20 mg prednizon). Klinik semptomlara ve hastanın cevabına bağlı olarak, başlangıç dozu kademeli olarak daha düşük dozlarla idame edilebilir.

Standart rejimden (sabahları glukokortikoid uygulaması) yatma zamanında (saat 22:00) alınan ROMEZON DR uygulamasına geçişte aynı doz (mg bazında prednizona eşdeğer) muhafaza edilmelidir. Bu değişikliği takiben, doz, klinik duruma göre ayarlanabilir.

Romatoid artritin uzun süreli tedavisi için, 10 mg/gün'e kadar prednizon bireysel dozu, hastalık seyrinin şiddetine göre ayarlanmalıdır.

Uygun idame dozuna ulaşmak için tedavi sonucuna göre doz, 1mg'lık adımlarla her 2-4 haftada bir azaltılabilir.

ROMEZON DR ile tedavinin kesilmesi için; gerekli ise hipofiz-adrenal eksen parametreleri izlenerek doz, 1mg'lık adımlarla her 2-4 haftada bir azaltılabilir.

Uygulama şekli:

ROMEZON DR, yeterli sıvı ile yutulmak suretiyle akşam yemeği sırasında veya sonrasında (saat 22:00) yatmadan önce uygulanmalıdır. Akşam yemeğinden sonra 2-3 saat geçtiyse, hafif bir yemek veya aperatif (peynir ile bir dilim ekmek gibi) ile ROMEZON DR alınması tavsiye edilir. ROMEZON DR aç karnına verilmemelidir; bu durum ilacın biyoyararlanımının azalmasıyla sonuçlanabilir.

ROMEZON DR, etkin maddeyi ilaç alımından yaklaşık 4-6 saatlik bir gecikme ile serbest bırakmak üzere tasarlanmıştır; etkin maddenin serbest bırakılması ve farmakolojik etkileri, gece sırasında başlayacaktır.

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.

Pediyatrik popülasyon

Tolerabilitesi ve etkinliğine dair veri yetersizliği nedeniyle çocuk ve adölesanlarda kullanımı tavsiye edilmez.

4.3.Kontrendikasyonlar

Etkin madde prednizona veya bölüm 6.1’de sıralanan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

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 parazitoz (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).

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 korioretinopati (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.

Skleroderma Renal Kriz

15 mg/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.

ROMEZON DR açlık koşulunda alındığı takdirde, prednizonun istenen kan konsantrasyonu elde edilemez. Yeterli etkinliğini sağlamak için ROMEZON DR her zaman akşam yemeği ile 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.

ROMEZON DR, geciktirilmiş salım mekanizması nedeniyle, aynı uygulama rejimi için prednizonun ani salımlı tabletleri ile ikame edilmemelidir.

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 farmakolojik özellikleri nedeniyle akut endikasyonlarda prednizonun hızlı salımlı tabletlerinin yerine verilmemelidir.

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.

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.

Yakın zamanda enfarktüs geçiren hastalara miyokardiyal rüptür riski nedeniyle, prednizonun da dahil olduğu kortikosteroidler reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

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

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 aşilar 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.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- 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.
- Non-steroid antiinflatuvar /antiromatizmal ilaçlar, salisilatlar ve indometazin: Gastrointestinal kanama riski artar.
- Non-depolarizan kas gevşeticiler: Kas gevşemesi uzayabilir.
- Atropin ve diğer antikolinergikler: ROMEZON DR ile eşzamanlı kullanımı göz içi basıncını daha fazla artırabilir.
- Prazikuantel: Glukokortikoidler kanda prazikuantel konsantrasyonlarını düşürebilir.

- Klorokin, hidroksiklorokin, meflokin: Miyopatilerin, kardiyomiyopatilerin 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: Hipokalemi riski artabilir.
- Siklofosfamid: Siklofosfamidin etkileri artabilir.
- ADE inhibitörleri: Kan sayımı değişikliklerinin oluşma riski artabilir.
- CYP3A inhibitörleri: 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 antasitleri arasında bir etkileşim mümkün değildir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

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

ROMEZON DR hamilelik sırasında sadece yararın potansiyel risklerden fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır. Hastalık kontrolünü sürdürmek için ROMEZON DR'nin etkili en düşük dozu kullanılmalıdır.

Hayvan çalışmaları, gebelikte farmakolojik dozlarda glukokortikoidlerin verilmesi, fetusun intrauterin gelişim geriliği, yetişkin kardiyovasküler ve/veya metabolik hastalık riskini artırabildiğini ve glukokortikoid reseptör yoğunluğu ve nörotransmitter döngü veya nörodavranışsal gelişimi etkileyebileceğini göstermektedir.

Prednizonun hayvan deneylerinde (Bkz. Bölüm 5.3) yarık damak oluşumuna neden olduğu gözlenmiştir. Birinci trimesterde glukokortikoid uygulamasının bir sonucu olarak insan fetusunda oral yarık oluşum riski olasılığı üzerinde tartışmalar devam etmektedir.

Glukokortikoidler gebelik sonuna doğru uygulandığında ise, yenidoğan replasman tedavisi gerektirebilecek (yavaş yavaş azaltılması gerekir) fetal adrenal korteks atrofi riski oluşur.

ROMEZON DR'nin gebelik ve/ veya fetus/ yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ROMEZON DR, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Glukokortikoidler anne sütüne az miktarda (bireysel dozun %0,23'üne kadar) geçer. Günlük 10 mg'a kadar olan dozları için, anne sütü ile alınan miktar deteksiyon eşiğinin altında kalır. Şimdiye kadar, bebekler açısından herhangi bir zarar rapor edilmemiştir. Buna rağmen emziren anneye faydaları sadece bebekteki olası riskten fazla ise uygulanmalıdır.

10 mg/gün'ün üzerindeki dozlarda, süt/plazma konsantrasyon oranı (örneğin günlük 80 mg prednizon ile anne sütündeki serum konsantrasyonunun %25'i) arttığı için bu tür durumlarda emzirmenin kesilmesi tavsiye edilir.

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

Endokrin hastalıkları

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

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

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

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomnia (uykusuzluk)

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

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

Göz hastalıkları

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

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

Bilinmiyor: Santral seröz korioretinopati, bulanık görme (Bkz. Bölüm 4. 4)

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Taşikardi

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Striae rubrae, atrofi, telenjiektazi, kapiller incelme/hassasiyet, peteşi, ekimoz

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

Seyrek: Aşırıduyarlılık reaksiyonları (ilaç alerjisi gibi)
Bilinmiyor: Hirsutizm

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Skleroderma Renal Kriz*

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

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; e- posta: 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 (antieksoadatif 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 α), sabah erken saatlerde en yüksek plazma seviyelerine ulaşır (örn IL6 sabah saat 7-8 arası). ROMEZON DR verilışinden ve gece yarısı prednizon salıverilmesinden sonra sitokin konsantrasyonlarında azalma gösterilmiştir (absorbsiyon başlangıcı sabah saat 2-4 ve C_{maks} sabah 4-6 arası).

Prednizonun etkinliği ve güvenilirliği 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 transkordine (kortikosteroid bağlayıcı globulin, CBG) yüksek afiniteyle ve plazma albüminine düşük afiniteyle geridönüşlü 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, transkordinin 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 11 β , 17 β -dihydroxyandrost-1,4-dien-3-on ve 1,4-pregnadien-20-ol'e dönüşür. Metabolitler hormonal aktivite göstermez ve başlıca renal eliminasyona uğrar. 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-∞}): 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 güvenlik verileri

Subkronik / kronik toksisite

7-14 günlük 33 mg/kg (vücut ağırlığı) dozda intraperitoneal uygulanmada, sıçanların Langerhans adacık hücrelerinde, ışık ve elektron mikroskopik değişimleri gözlenmiştir. Tavşanlarda, 2 ila 4 hafta boyunca 2 ila 3 mg/kg vücut ağırlığı / gün uygulanması ile deneysel karaciğer hasarı

oluşabilir. 4 mg/kg (vücut ağırlığı) köpeklere ve 0,5 ila 5 mg/kg (vücut ağırlığı) kobaylara birkaç hafta prednizon uygulandığında histotoksik etkiler (miyonekroz) raporlanmıştır.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyeli

Prednizon ile hayvan çalışmalarında gözlenen toksisite aşırı farmakolojik etkinliği ile ilişkilendirilmiştir. Konvansiyonel genotoksisite çalışmalarında prednizon ile genotoksik etkiler gözlenmemiştir.

Reproduktif toksisite

Hayvan üreme çalışmalarında, prednizon gibi glukokortikoidlerin malformasyonlar (yarık damak, iskelet malformasyonları) oluşturduğu gösterilmiştir. Parenteral uygulamada sıçan kafatası, çene ve dilinde minör anomaliler gözlenmiştir. İntrauterin gelişme geriliği saptanmıştır (ayrıca Bkz. Bölüm 4.6).

Benzer etkilerin terapötik dozlarda insanlarda ortaya çıkmasının olası olmadığı kabul edilir.

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

2017/708

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.09.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ