

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solomet depot 40 mg/ml injektioneste, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää metyyliiprednisoloniasetaattia 40 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi, natrium.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.
Valkoinen homogeeninen liete.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Systeemistä tai paikallista glukokortikoidihoitoa vaativat sairaustilat, erityisesti autoimmuunitaudit;

- tulehdukselliset ja systeemiset reumataudit (esim. nivelreuma, lasten reuma, selkärankareuma)
- kollageenisairaudet (esim. systeeminen lupus erythematosus, systeeminen dermatomyosiitti)
- allergiset tilat (esim. lääkkeiden aiheuttamat yliherkkyysoireet, seerumitauti, kosketusihottuma, anafylaktinen sokki)
- keuhkosairaudet (esim. keuhkosarkoidoosi, astma)
- aivopaineen alentaminen (mm. kasvaimiin liittyvä aivoödeema)
- elinsiirtojen hylkimisreaktio
- tietyt ihosairaudet (esim. *pemphigus vulgaris*)
- hematologiset sairaudet (esim. idiopaattinen trombositopeninen purppura, autoimmuuni hemolyyttinen anemia)
- neoplastiset sairaudet solunsalpaajahoitoon yhdistettynä (esim. leukemia, maligni lymfooma, myelooma ja rintasyöpä)
- solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi
- maksasairaudet (esim. autoimmuuni hepatiitti)
- neurologiset sairaudet (esim. multipeliskleroosi, *myasthenia gravis*)
- silmätaudit (esim. uveiitti, näköhermon tulehdus)
- munuaistaudit (esim. glomerulonefriitti)
- sekä gastrointestinaaliset sairaudet (esim. haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti).

4.2 Annostus ja antotapa

Huom! Valmistetta ei saa antaa laskimoon. Intramuskulaarisia annoksia ei saa antaa pinnallisesti eikä ihon alle. Injektiota deltoideuslihakseen tulisi välttää ihonalaiskudoksen atrofiariskin vuoksi. Injektionestettä ei saa antaa keskosille tai vastasyntyneille sen sisältämän bentsyylialkoholin vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Lihakseen 40–120 mg (1–3 ml) tarvittaessa 1–4 viikon välein. Depotvalmiste on tarkoitettu pitkäaikaista systeemistä hoitoa vaativiin tiloihin.

Nivelisiin niiden koosta riippuen 4–80 mg (0,1–2 ml) tarvittaessa 1–5 viikon välein.

Bursiin ja jännetoppiin 4–30 mg (0,1–0,75 ml).

Iholeesioihin 20–60 mg (0,5–1,5 ml).

Retentioperäruiskeena 40–120 mg (1–3 ml) 3–7 kertaa viikossa (haavainen paksusuolitulehdus).

4.3 Vasta-aiheet

- systeeminen sieni-infektio
- intratekaalinen annostelu
- epiduraalinen annostelu
- laskimoon annostelu
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaille, jotka saavat kortikosteroideja immunosuppressiivisina annoksina, ei saa antaa eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

Bentsyylialkoholia sisältävää Solomet-injektionestettä ei saa antaa keskosille ja vastasyntyneille, koska bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa hengenvaarallisen hengityksen salpauskohtauksen eli ns. “gasping syndrooman” (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraavat varotoimet liittyvät paikallisesti annosteltavaan injektioon:

Kortikosteroidi-injektio nivelonteloon saattaa aiheuttaa sekä systeemisiä että paikallisia vaikutuksia.

Nivelensisäiseen kortikosteroidin annosteluun liittyy merkittävä tulehdusriski, etenkin injektion kautta välittyvän bakteeri-infektion riski. Neuropaattisen artropatian kaltaisia haittoja on raportoitu etenkin toistuvien injektioiden yhteydessä.

Ennen injektiota, nivelneste on ehdottomasti tutkittava bakteeri-infektion poissulkemiseksi.

Selvä kivun lisääntyminen ja paikallinen turvotus, nivelen liikkuvuuden rajoittuminen, kuume ja huonovointisuus viittaavat septiseen artriittiin. Jos potilaalla todetaan sepsis, on aloitettava asianmukainen mikrobilääkitys.

Tulehtuneeseen niveleeseen ei pidä injisoida steroideja.

Kortikosteroideja ei pidä injisoida epästabiileihin niveliin.

Aseptinen tekniikka on välttämätön infektioiden ja kontaminaation välttämiseksi.

On otettava huomioon, että lihakseen injisoituna lääke imeytyy elimistöön hitaammin.

Kortikosteroidikiteet tukahduttavat ihon tulehdusreaktioita, mutta ne voivat aiheuttaa myös solujen hajoamista ja fysikaalis-kemiallisia muutoksia sidekudoksen perusaineessa. Siitä seuraa joskus ihon ja/tai ihonalaiskudoksen muutoksia, jotka saattavat aiheuttaa pistokohtaan painaumuksia. Muutoksen voimakkuus riippuu injisoidun kortikosteroidin määrästä. Kudokset uusiutuvat yleensä täydellisesti muutamassa kuukaudessa tai kaikkien kortikosteroidikiteiden imeytyttyä.

Ihon tai ihonalaiskudoksen atrofian ehkäisemiseksi ei suositusannosta pitäisi ylittää. Annos pitäisi jakaa leesioalueelle useina pieninä injektioina, jos se vain on mahdollista.

Leesion sisään pistettäviä annoksia ei pidä pistää liian pinnallisesti etenkin näkyville alueille potilaille, joilla on hyvin pigmentoitunut iho, sillä ihonalaista atrofiaa ja depigmentaatiota on

raportoitu.

Kun injektio annetaan nivelonteloon ja lihakseen, pistotekniikan on oltava sellainen, että vältetään injektio tai vuoto ihoon. Injektiota deltoideuslihakseen tulisi välttää, koska se aiheuttaa suuren ihonalaiskudoksen atrofiariskin.

Vakavia haittoja on raportoitu käytettäessä intratekaalista/epiduraalista antotapaa (ks. kohta 4.3). On varmistuttava siitä, ettei injektio osu suoneen.

Seuraavat varotoimet koskevat etupäässä kliinisesti merkittävää systeemistä altistusta:

Immunosuppressiiviset vaikutukset / infektiolttius

Kortikosteroidit saattavat lisätä infektiolttiutta, peittää infektion oireita, ja niiden käytön aikana voi ilmetä uusia infektoita. Kortikosteroidit saattavat heikentää potilaan vastustuskykyä ja vaikeuttaa infektioiden paikantamista. Minkä tahansa taudinaiheuttajan (virus, bakteeri, sieni, alkueläin tai mato) aiheuttaman infektion ilmeneminen missä tahansa osassa elimistöä saattaa olla yhteydessä kortikosteroidien käyttöön yksinään tai yhdessä sellaisten muiden immuunivastetta heikentävien lääkeaineiden kanssa, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen tai vasta-ainevälitteiseen immunitettiin tai neutrofiilien toimintaan. Tällaiset infektiot voivat olla lieviä, mutta ne voivat olla myös vakavia, jopa kuolemaan johtavia. Suurten kortikosteroidiannosten käyttö suurentaa tulehduskomplikaatioiden esiintymistiheyttä.

Immuunivastetta heikentäviä lääkeaineita käyttävät potilaat ovat alttiimpia infektioille kuin terveet yksilöt. Esimerkiksi vesirokko tai tuhkarokko voi olla vakava ja jopa kuolemaan johtava kortikosteroideja käyttävälle lapselle tai aikuiselle, jolla ei ole niille immunitettia.

Samoin kortikosteroidien käytössä kehoitetaan äärimmäiseen varovaisuuteen, jos potilaalla on jokin tunnettu tai epäilty loisinfektio, kuten *Strongyloides* (sukkulamato) -infektio. Näissä potilaissa kortikosteroidien aiheuttama immunosuppressio saattaa aiheuttaa *Strongyloides*-superinfektion ja infektion leviämisen toukkien laajan migraation yhteydessä. Tästä voi usein seurata vaikea enterokoliitti ja mahdollisesti kuolemaan johtava gramnegatiivinen septikemia.

Kortikosteroidien merkitys sepsissä sokissa on ollut kiistanalainen; ensimmäisissä tutkimuksissa on ilmoitettu sekä suotuisia että haitallisia vaikutuksia. Äskettäin on esitetty, että kortikosteroidilisästä olisi hyötyä sepsissä sokissa, johon liittyy lisämunaisten vajaatoiminta. Kortikosteroidien rutiinikäyttöä sepsissä sokissa ei kuitenkaan suositella. Systemaattinen katsaus ei tukenut lyhyen suuriannoksen kortikosteroidihoitoa. Meta-analyysit ja katsaus viittaavat kuitenkin siihen, että pitempi (5–11 vrk) pieniannosinen kortikosteroidihoito saattaa pienentää kuolleisuutta.

Immunosuppressiivisia kortikosteroidiannoksia saavalle potilaalle ei saa antaa eläviä tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Tällaiselle potilaalle voidaan antaa tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita mutta potilaan vaste tällaisiin rokotteisiin voi olla heikentynyt. Halutun rokotuksen voi antaa potilaalle, jonka kortikosteroidiannos ei ole immunosuppressiivinen.

Kortikosteroideja saa käyttää aktiivisessa tuberkuloosissa vain jos tuberkuloosi on fulminantti tai disseminoitunut tai jos kortikosteroidien kanssa annetaan samanaikaisesti sopivaa tuberkuloosilääkitystä. Jos kortikosteroideja on annettava potilaalle, jolla on latentti tuberkuloosi tai tuberkuliinireaktiivisuutta, häntä on tarkkailtava tiiviisti, koska tauti saattaa aktivoitua. Pitkäaikaisessa kortikosteroidihoidossa on tällaiselle potilaalle annettava profylaktista läikehoitoa.

Kortikosteroidihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu Kaposin sarkoomaa. Kortikosteroidihoidon lopettaminen voi johtaa kliiniseen remissioon.

Veri ja imukudos

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä asetyylisalisyylihappoa ja tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja) yhdessä kortikosteroidien kanssa.

Vaikutukset immuunijärjestelmään

Allergisia reaktioita voi ilmetä. Koska harvinaisissa tapauksissa joillakin potilailla on ilmennyt ihoreaktioita tai anafylaktisia tai senkaltaisia reaktioita kortikosteroidihoidon yhteydessä, asianmukaisia varotoimia on noudatettava ennen kortikosteroidien antoa, erityisesti jos potilaalla on tunnettu lääkeallergia.

Vaikutukset umpieritykseen

Farmakologisten kortikosteroidiannosten pitkäaikainen käyttö voi vaimentaa hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin toimintaa (sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta). Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan vaikeusaste ja kesto vaihtelevat potilaan, annoksen, antovälin, antoajankohdan ja glukokortikoidihoidon keston mukaan.

Glukokortikoidihoidon äkillisestä lopetuksesta saattaa myös aiheutua akuutti, kuolemaan johtava lisämunuaisten vajaatoiminta.

Lääkkeen aiheuttama lisämunuaiskuoren vajaatoiminta on yritettävä minimoida pienentämällä annosta asteittain. Tällainen suhteellinen vajaatoiminta saattaa kestää kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi tällaisen hoidon lopettamisjakson aikana stressaavassa tilanteessa olevalle potilaalle on aloitettava hormonihoito. Mineralokortikosteroidierityksen vähentyessä on annettava samanaikaista lääkitystä suolakorvausvalmisteilla ja/tai mineralokortikosteroideilla.

Jos potilas altistuu kortikosteroidihoidon aikana poikkeuksellisen vaikealle stressille, hänelle on annettava normaalia suurempi annos nopeavaikutteista kortikosteroidia ennen stressaavaa tilannetta sekä sen aikana ja jälkeen.

Glukokortikosteroidien käytön äkillisen lopettamisen yhteydessä voi ilmetä steroideihin liittyvä ”vieroitusoireyhtymä”, joka ei ilmeisesti liity lisämunuaiskuoren vajaatoimintaan. Tämän oireyhtymän oireita ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, letargia, päänsärky, kuume, nivelkipu, ihon hilseily, lihaskipu, painonlasku ja/tai hypotensio. Näiden vaikutusten on ajateltu johtuvan glukokortikoidipitoisuuksien muutoksista pikemminkin kuin veren kortikosteroidipitoisuuksien pienuudesta.

Koska glukokortikosteroidit voivat aiheuttaa Cushingin oireyhtymän tai pahentaa sitä, niiden käyttöä Cushingin oireyhtymää sairastavalle on vältettävä.

Kortikosteroidien vaikutus on normaalia voimakkaampi potilaalla, jolla on kilpirauhasen vajaatoiminta.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Kortikosteroidit, myös metyyliiprednisoloni, saattavat suurentaa verensokeripitoisuutta, pahentaa diabetesta ja altistaa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavan potilaan diabetekselle.

Psyykkiset häiriöt

Kortikosteroidien käytön yhteydessä voi ilmetä psyykkisiä häiriöitä, kuten euforiaa, unettomuutta, mielialanvaihteiluja, persoonallisuusmuutoksia, syvää masennusta tai selviä psykoottisia oireita. Tila voi pahentua kortikosteroidien käytön yhteydessä, jos potilas on emotionaalisesti epävakaa tai hänellä on taipumusta psykoosiin.

Systeemisten steroidien käytön aikana voi ilmetä mahdollisesti vakavia psyykkisiä haittavaikutuksia. Oireita ilmenee tyypillisesti muutaman päivän tai viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Useimmat reaktiot häviävät joko annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen, tosin spesifistä hoitoa voidaan tarvita. Kortikosteroidien käytön lopettamisen yhteydessä on ilmoitettu psyykkisiä vaikutuksia. Tällaisten vaikutusten esiintymistiheyttä ei tiedetä. Potilasta ja/tai häntä hoitavaa henkilöä on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos psyykkisiä oireita ilmenee, erityisesti jos potilaan epäillään olevan masentunut tai hautovan itsemurha-ajatuksia. Potilaan ja/tai häntä hoitavan henkilön on oltava tietoinen mahdollisista psyykkisistä vaikutuksista, joita voi ilmetä kortikosteroidiannosta pienennettäessä tai heti kortikosteroidien käytön loputtua.

Erityisen huolellisesti on harkittava systeemisten kortikosteroidien käyttöä ja seurattava potilaan vointia, jos potilaalla tai hänen lähisukulaisellaan on tai on ollut vakava psyykkinen häiriö (esim. masennus, kaksisuuntainen mielialahäiriö tai aiempi kortikosteroidien aiheuttama psykoosi).

Vaikutukset hermostoon

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on kouristuksia.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on *myasthenia gravis* (ks. myös lihassairautta koskeva teksti kohdasta *Vaikutukset luustoon ja lihaksiin*).

Vaikeita haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä intratekaalista/epiduraalista antotapaa (ks. 4.3).

Kortikosteroideja saavilla potilailla on raportoitu epiduraalista lipomatoosia, yleensä suuriannoksen pitkäaikaikäiskäytön yhteydessä.

Vaikutukset silmiin

Sarveiskalvon puhkeamisriskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava, silloin kun kortikosteroideja käytetään silmän *herpes simplex* -infektion yhteydessä. Potilaan huolellinen seuranta on tärkeää myös, jos potilaalla on glaukooma tai jos glaukoomaa esiintyy suvussa.

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Pitkittynyt kortikosteroidien käyttö voi aiheuttaa posteriorisen subkapsulaarisen kaihin ja tumakaihin (erityisesti lapsille), eksoftalmuksen tai nostaa silmänpainetta. Silmänpaineen kohoamisesta voi seurata silmänpainetauti, joka voi puolestaan vaurioittaa näköhermoa. Glukokortikosteroideja saavilla potilaalla voi ilmetä tavallista enemmän sekundaarisia sieni- ja virusperäisiä silmäinfektioita.

Kortikosteroidihoitoon on liitetty sentraalinen seroosi korioretinopatia, joka voi johtaa verkkokalvon irtaumaan.

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

Glukokortikoidit aiheuttavat sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten dyslipidemiaa ja verenpaineen kohoamista. Suuret glukokortikoidiannokset ja pitkittynyt hoito voivat siis altistaa potilaan, jolla on diagnosoituja sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä, myös muille sydän- ja verisuonitapahtumille. Siksi kortikosteroideja on käytettävä näille potilaille varoen, riskitekijöihin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja sydämen toimintaa on tarvittaessa seurattava. Kortikosteroidihoidon aiheuttamien komplikaatioiden ilmenemistä voi vähentää käyttämällä pientä annosta, joka annetaan joka toinen päivä.

Kun suuria metyyliprednisoloninatriumsuksinaattiannoksia on annettu nopeasti (yli 0,5 g alle 10 minuutin ajan) laskimoon, on ilmoitettu sydämen rytmihäiriöitä ja/tai verenkiertosokkeja ja/tai sydämenpysähdyksiä. Myös bradykardiaa on ilmoitettu tällaisten annosten antamisen aikana ja jälkeen. Bradykardian aiheuttaja voi kuitenkin olla jokin muu kuin infuusion nopeus tai kesto.

Systeemisiä kortikosteroideja on käytettävä varoen ja vain kriittisissä tilanteissa potilaalle, jolla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Potilaan vointia on seurattava huolellisesti, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai vastikään ollut sydäninfarkti (sydänlihaksen repeämää on raportoitu).

Systeemisiä kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on korkea verenpaine. Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on sydänlääkitys, kuten digoksiini,

koska kortikosteroidit voivat aiheuttaa elektrolyyttihäiriöitä/hypokalemiata (ks. kohta 4.8).

Kortikosteroidien käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen trombooseja, myös laskimotromboembolioita. Tämän vuoksi kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai joilla on alttiutta saada tromboembolinen sairaus.

Vaikutukset ruoansulatuskanavaan

Ei ole yksimielisyyttä siitä, johtuvatko hoidon aikana kehittyvät peptiset haavaumat kortikosteroideista. Glukokortikoidihoito saattaa kuitenkin peittää peptisten haavaumien oireet, jolloin perforaatio tai verenvuoto voi kehittyä ilman huomattavaa kipua. Glukokortikoidihoito saattaa peittää myös peritoniitin tai muita ruoansulatuskanavan häiriöihin, kuten maha-suolikanavan puhkeamaan, tukokseen tai haimatulehdukseen, liittyviä oireita ja merkkejä.

Yhdistelmähoidossa ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa maha-suolikanavan haavojen kehittymisriski on suurentunut.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen, jos uhkana on perforaation, paiseen tai jonkin muun pyogeenisen infektion riski potilaalla, jolla on ei-spesifinen haavainen paksusuolitulehdus, umpipussitulehdus, äskettäinen suoliston anastomoosi tai aktiivinen tai latentti peptinen haavauma.

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa akuutin haimatulehduksen.

Vaikutukset maksaan ja sappiin

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, kuten akuutti maksatulehdus tai maksaentsyymipitoisuuksien nousu, voi johtua syklistä laskimoon annetusta metyyliiprednisolonista (yleensä aloitusannoksella, joka on vähintään 1 g/vrk). Harvinaisia maksatoksisuustapauksia on raportoitu. Näiden ilmaantumiseen voi kulua aikaa useita viikkoja tai jopa kauemmin. Suurimmassa osassa tapauksia haittavaikutusten on havaittu häviävän hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi asianmukainen seuranta on tarpeen.

Vaikutukset luustoon ja lihaksiin

Suurten kortikosteroidiannosten käytön yhteydessä on kuvattu akuuttia lihassairautta. Se ilmenee useimmiten potilailla, joilla on häiriöitä hermo-lihasliitoksen toiminnassa (esim. *myasthenia gravis*), ja potilailla, jotka saavat samanaikaista hoitoa antikolinergisillä aineilla, kuten hermo-lihasliitoksen salpaajilla (esim. pankuronilla). Tällainen akuutti lihassairaus on yleistynyt; se voi vaikuttaa silmä- tai hengityselimiin ja aiheuttaa jopa nelirajahalvauksen. Kreatiiniinikinaasiarvo voi olla suurentunut. Kliininen paraneminen tai toipuminen voi viedä viikkoja tai vuosia.

Luukato on pitkäkestoisen, suuriannoksisen glukokortikoidihoidon yleinen mutta harvoin tunnistettu haittavaikutus.

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

Skleroderman munuaiskriisi

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on systeeminen skleroosi, sillä (mahdollisesti kuolemaan johtavan) skleroderman munuaiskriisin ja hypertension yleistymistä sekä virtsantalon vähenemistä on havaittu kortikosteroideilla mukaan lukien metyyliiprednisoloni. Siksi verenpaine ja munuaisten toiminta (s-kreatiniini) on tarkastettava säännöllisesti. Verenpainetta on kontrolloitava tarkasti, jos munuaiskriisiä epäillään.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

Tutkimukset

Keskisuuret ja suuret hydrokortisoni- ja kortisoniannokset saattavat nostaa verenpainetta, lisätä natriumin ja veden retentiota ja kaliumin eritystä. Tällaiset vaikutukset ovat harvinaisia, ja niitä ilmenee vain synteettisten johdosten suurilla annoksilla. Suolan käyttöä on ehkä vähennettävä ja ruokavaliota täydennettävä kaliumilla. Kaikki kortikosteroidit lisäävät kalsiumin eritystä.

Vammat, myrkytykset ja toimenpiteisiin liittyvät komplikaatiot

Systeemisiä kortikosteroideja ei pidä käyttää traumaattisen aivovaurion hoitoon.

Monikeskustutkimuksen tulosten mukaan kuolleisuus lisääntyi vammaa seuranneiden kahden viikon ja 6 kuukauden kuluttua metyyliprednisolonia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tämän syy-yhteyttä metyyliprednisolonihoitoon ei ole osoitettu.

Muut varoitukset

Varovaisuus on tarpeen iäkkään potilaan pitkäaikaisessa kortikoidihoidossa, koska hoitoon voi liittyä luukatoriskin suureneminen sekä nesteretention riskin suureneminen, mikä saattaa aiheuttaa hypertensiota.

Metyyliprednisolonin ja fluorokinolonien samanaikainen anto suurentaa erityisesti iäkkäiden potilaiden jännerepeämän riskiä.

Glukokortikoidihoidon komplikaatiot riippuvat annoksen koosta ja hoidon kestosta. Haittavaikutukset ja hyödyt on arvioitava erikseen kunkin potilaan osalta käytettävän annoksen ja hoidon keston suhteen, jotta voidaan päättää, annetaanko potilaalle päivittäistä vai intermittoivaa hoitoa.

Potilaille on käytettävä pienintä mahdollista kortikosteroidiannosta. Kun annosta voidaan alkaa pienentää, on se tehtävä asteittain.

Feokromosytoomaan liittyviä kriisejä, jotka voivat olla kuolemaan johtavia, on raportoitu systeemisten kortikosteroidien annon jälkeen. Potilaille, joilla on epäilty tai todettu feokromosytooma, ei pidä antaa kortikosteroideja muutoin kuin huolellisen hyöty/haitta-arvioinnin jälkeen.

Pediatriset potilaat

Pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavan imeväisen/lapsen kasvua ja kehitystä on seurattava tarkoin. Pitkäaikaista, päivittäistä glukokortikoidihoitoa jaettuina annoksina saavan lapsen kasvu voi pysähtyä. Siksi tällaista hoitoa saa antaa vain kaikkein akuuteimmissa tapauksissa. Tämä haittavaikutus voidaan tavallisesti välttää tai ainakin minimoida antamalla hoitoa vain joka toinen päivä.

Erityisesti imeväisten ja lasten pitkäaikaiseen kortikosteroidihoitoon liittyy kallonsisäisen paineen suurenemisriski.

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa lapselle haimatulehduksen.

Valmiste sisältää bentsyylialkoholia 10 mg/ml. Bentsyylialkoholia sisältäviä valmisteita ei saa antaa keskosille eikä vastasyntyneille. Se voi aiheuttaa toksisia tai anafylaktisia reaktioita imeväisille ja alle 3-vuotiaille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyyliprednisoloni on sytokromi P450 -entsyymien substraatti, joka metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien kautta. CYP3A4 on CYP-alaperheen tärkein entsyymi, jota on eniten aikuisen ihmisen maksassa. Se katalysoi steroidien 6-beeta-hydroksylaatiota ja on oleellinen alkuvaihe sekä endogeenisten että synteettisten kortikosteroidien metaboliassa. Myös monet muut aineet ovat CYP3A4-substraatteja, ja niistä joidenkin (myös muiden lääkeaineiden) on osoitettu muuttavan glukokortikoidien metaboliassa indusoimalla tai estämällä CYP3A4-entsyymiä.

CYP3A4:n estäjät: CYP3A4-aktiivisuutta estävät lääkeaineet pienentävät yleensä maksapuhdistumaa ja suurentavat CYP3A4-substraatteina toimivien lääkeaineiden (kuten metyyliprednisolonin) pitoisuutta veressä. Kun potilas käyttää myös CYP3A4:n estäjää, metyyliprednisolonin annosta on ehkä muutettava steroideihin liittyvän toksisuuden välttämiseksi.

Yhteiskäytön CYP3A4:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin

potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Tähän ryhmään kuuluvia lääkkeitä ovat esim. erytromysiini, klaritromysiini, troleandomysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, isoniatsidi, diltiatseemi, mibefradiili, aprepitantti, fosaprepitantti, HIV-proteaasin estäjät (esim. indinaviiri ja ritonaviiri), siklosporiini ja etinyyliestradioli/noretisteroni. Myös greippimehu on CYP3A4:n estäjä.

CYP3A4:n indusoijat: CYP3A4-aktiivisuutta indusoivat lääkeaineet yleensä suurentavat maksapuhdistumaa ja siten pienentävät CYP3A4-substraatteina toimivien lääkeaineiden pitoisuutta veressä. CYP3A4:n indusoidun samanaikainen käyttö voi vaatia metyyliiprednisolonin annostuksen suurentamista halutun hoitovasteen saavuttamiseksi.

Tähän ryhmään kuuluvia lääkeaineita ovat esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, primidoni ja fenytoiini.

CYP3A4-substraattit: Silloin kun potilas käyttää myös jotain muuta CYP3A4-substraattia, metyyliiprednisolonin puhdistuma maksassa voi joko estyä tai indusoitua, ja annostusta on muutettava sen mukaisesti. Tällaisten lääkeaineiden yhteiskäyttö saattaa suurentaa kumpaan tahansa lääkeaineeseen yksinään liittyvien haittatapahtumien todennäköisyyttä.

Metyyliiprednisolonin ja takrolimuusin samanaikainen anto voi pienentää takrolimuusipitoisuutta.

Siklosporiinin ja metyyliiprednisolonin samanaikainen käyttö estää niiden keskinäisen metabolian, jolloin näistä jommankumman tai kummankin lääkeaineen pitoisuus plasmassa voi suurentua. Siksi monoterapiassa ilmeneviä haittavaikutuksia voi ilmetä helpommin yhteiskäytössä. Metyyliiprednisolonin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on ilmoitettu konvulsioita.

Kortikosteroidit voivat nopeuttaa HIV-proteaasin estäjien metaboliaa ja siten pienentää niiden pitoisuutta plasmassa.

Metyyliiprednisoloni voi vaikuttaa isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.

Muut kuin CYP3A4-välitteiset vaikutukset: Taulukossa 1 on esitetty metyyliiprednisolonin käyttöön liittyvät muut yhteisvaikutukset ja vaikutukset.

Taulukko 1. Metyyliiprednisolonin ja muiden lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön liittyviä tärkeitä muita yhteisvaikutuksia/vaikutuksia

Lääkeaine ryhmä tai -tyyppi - lääkeaine tai jokin muu aine	Yhteisvaikutus/vaikutus
Antibakteriaalinen aine - fluorokinolonit	Fluorokinolonien ja glukokortikosteroidien samanaikainen anto suurentaa erityisesti iäkkäiden potilaiden jännerepeämien riskiä.
Antikoagulantit (suun kautta otettavat)	Metyyliiprednisolonin vaikutus suun kautta otettaviin antikoagulantteihin vaihtelee. Antikoagulanttien ja kortikosteroidien samanaikaisessa annossa on ilmoitettu sekä antikoagulanttivaikutusten lisääntymistä että vähenemistä. Siksi veren hyytymisarvoja on seurattava halutun antikoagulanttivaikutuksen säilyttämiseksi.

Antikolinergiset aineet - hermo-lihasliitoksen salpaajat	Kortikosteroidit saattavat muuttaa antikolinergisten aineiden vaikutuksen. 1) Suurten kortikosteroidiannosten ja antikolinergisten aineiden, kuten hermo-lihasliitoksen salpaajien samanaikaisessa käytössä (ks. lisätietoja kohdasta 4.4, Vaikutukset luustoon ja lihaksiin) on ilmoitettu akuutti lihassairaus. 2) Kortikosteroideja käyttäneillä potilailla on ilmoitettu pankuronin ja vekuronin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoutumista. Tämä on odotettavissa oleva yhteisvaikutus minkä tahansa samanaikaisesti käytetyn kilpailevan hermo-lihasliitoksen salpaajan kanssa.
Antikoliinisteraasit	Steroidit voivat vähentää antikoliinisteraasien vaikutusta <i>myasthenia gravis</i> -tapauksissa.
Diabeteslääkkeet	Koska kortikosteroidit saattavat suurentaa verensokeripitoisuutta, antihyperglykeemisten lääkkeiden annoksia on ehkä muutettava.
Aromataasin estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidin aiheuttama lisämunuaisen suppressio voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia umpierityksen muutoksia.
Immuunivastetta heikentävät lääkeaineet	Metyyliprednisolonilla on additiivisia immunosuppressiivisia vaikutuksia samanaikaisessa annossa muiden immuunivastetta heikentävien lääkeaineiden kanssa; tämä voi lisätä sekä hoitovaikutuksia että haittavaikutuksia.
Tulehduskipulääkkeet - Asetyyilisalisyylihappo suurina annoksina	1) Kortikosteroidien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi suurentaa ruoansulatuselimistön verenvuotojen ja haavaumien riskiä. 2) Metyyliprednisoloni saattaa suurentaa suurina annoksina käytetyn asetyyilisalisyylihapon puhdistumaa. Metyyliprednisolonilääkityksen lopettamista seuraava seerumin salisylaattipitoisuuden suureneminen saattaa lisätä salisylaattitoksisuutta.
Kaliumvajeen aiheuttavat aineet	Potilasta on seurattava tarkoin kortikosteroidien ja kaliumvajetta aiheuttavien aineiden (kuten diureettien, amfoterisiini B:n, laksatiivien) samanaikaisessa käytössä hypokalemian riskin vuoksi. Tämä riski suurenee myös kortikosteroidien ja ksantiinin tai beeta-2-agonistien samanaikaisessa käytössä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläintutkimusten mukaan tiineille naaraille annetut suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa sikiölle epämuodostumia. Kortikosteroidit eivät kuitenkaan vaikuttaisi aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia ihmisen raskausaikana käytettyinä. Tästä huolimatta metyyli prednisolonia saa käyttää raskausaikana vain kriittisissä tilanteissa, koska ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole pystytty vahvistamaan valmisteen käytön turvallisuutta raskausaikana.

Jotkut kortikosteroidit läpäisevät istukan helposti. Retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin, että kortikosteroideja käyttäneille äideille syntyi tavallista enemmän pienen syntymäpainon omaavia lapsia. Vaikka lisämunuaisen vajaatoiminta on harvainen lapsilla, jotka ovat sikiöaikanaan altistuneet kortikosteroideille, suurille kortikosteroidiannoksille altistuneita lapsia on seurattava tarkoin ja heidät on tutkittava lisämunuaisen vajaatoiminnan riskin varalta.

Kortikosteroidien vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

Vastasyntyneillä, joiden äidit saivat raskausaikana pitkäkestoista kortikosteroidihoitoa, on havaittu kaihea.

Imetys

Kortikosteroidit erittyvät ihmisen rintamaitoon.

Rintamaitoon erittyneet kortikosteroidit voivat heikentää rintaruokituksen imeväisen kasvua ja häiritä elimistön omaa glukokortikoidituotantoa. Koska kortikosteroideja koskevat lisääntymistutkimukset ihmisillä ovat riittämättömiä, kortikosteroideja on käytettävä imettävälle äidille vain, jos hoitohyöty arvioidaan suuremmaksi kuin mahdolliset riskit lapselle.

Ennen kuin tätä lääkevalmistetta annetaan raskaana olevalle, imettävälle tai hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, on punnittava kortikosteroidilääkityksen mahdollisia hyötyjä siitä äidille ja alkioille tai sikiölle mahdollisesti koituvia haittavaikutuksia vasten.

Hedelmällisyys

Ei ole näyttöä siitä, että kortikosteroidit heikentäisivät hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kortikosteroidien vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kortikosteroidien käytön yhteydessä voi ilmetä haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, kierto- ja näköhäiriöitä ja väsymystä. Jos niitä ilmenee, potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa 2 elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2: Haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<i>Tuntematon</i>	Tuumorilyysioireyhtymä, Kaposin sarkooma
Infektiot	<i>Yleinen</i>	Infektio (ks. kohta 4.4)
	<i>Tuntematon</i>	Opportunistinen infektio (ks. kohta 4.4)
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon</i>	Lääkeyliherkkyysreaktiot (mukaan lukien anafylaktiset ja sitä muistuttavat reaktiot, joihin voi liittyä verenkiertosokki, sydämenpysähdys, bronkospasmi)
Veri ja imukudos	<i>Tuntematon</i>	Leukosytoosi
Umpieritys	<i>Yleinen</i>	Elimistön oman kortikotropiini- ja kortisolierityksen esto (pitkäaikaishoidossa), Cushingin oireyhtymän kaltainen tila
	<i>Tuntematon</i>	Hypopituitarismi, steroidien

		vieroitusoireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	<i>Yleinen</i>	Natriumretentio, nesteretentio
	<i>Tuntematon</i>	Glukoositoleranssin heikkeneminen, hypokaleeminen alkaloosi, dyslipidemia, metabolinen asidoosi, insuliinin (tai diabeetikon suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkkeiden) tarpeen lisääntyminen, negatiivinen typpitasapaino (proteiinikatabolian vuoksi), veren ureapitoisuuden suureneminen, ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painonnousuun), lipomatoosi, epiduraalinen lipomatoosi
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	<i>Yleinen</i>	Masentuneisuus, euforinen mieliala. Lapsilla yleisimmät haittavaikutukset olivat mielialan muutokset, epänormaali käyttäytyminen, unettomuus, ärtyneisyys.
	<i>Tuntematon</i>	Mielialanvaihtelut, psyykinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset, psykoottiset häiriöt (myös mania, harhaluulot, aistiharhat ja skitsofrenia tai sen paheneminen), sekavuus, mielenterveyshäiriö, ahdistuneisuus, persoonallisuusmuutokset, epänormaali käyttäytyminen, unettomuus, ärtyneisyys
<i>Hermosto</i>	<i>Tuntematon</i>	Kallonsisäisen paineen suureneminen (johon liittyy papilledema [hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen suureneminen]), konvulsiot, muistinmenetys, kognitiivinen toimintahäiriö, heitehuimaus, päänsärky
<i>Silmät</i>	<i>Yleinen</i>	Kaihi
	<i>Tuntematon</i>	Eksoftalmus, glaukooma, korioretinopatia, sarveiskalvon ohentuminen, kovakalvon ohentuminen, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	<i>Tuntematon</i>	Kiertohuimaus
<i>Sydän</i>	<i>Tuntematon</i>	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (alttiilla potilailla), sydämen rytmihäiriö, sydäninfarktin jälkeinen sydänlihaksen repeytyminen

Verisuonisto	<i>Yleinen</i>	Hypertensio
	<i>Tuntematon</i>	Hypotensio, valtimoembolia, tromboottiset tapahtumat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Tuntematon</i>	Hikka, keuhkoembolia
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen</i>	Peptinen haavauma (joka voi puhjeta ja vuotaa)
	<i>Tuntematon</i>	Mahalaukun verenvuoto, suolen perforaatio, haimatulehdus, vatsakalvotulehdus (ks. kohta 4.4), haavainen ruokatorvitulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsakipu, vatsan turvotus, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi
Maksa ja sappi	<i>Tuntematon</i>	Maksatulehdus, maksaentsyymipitoisuuksien nousu
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Yleinen</i>	Ääreisturvotus, mustelmat, ihon atrofia, akne
	<i>Tuntematon</i>	Angioedeema, petekia, telangiektasia, stria, ihon hypopigmentaatio ja hyperpigmentaatio, hirsutismi, ihottuma, eryteema, kutina, urtikaria, liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen</i>	Kasvun hidastuminen (lapsilla), luukato, lihasheikkous
	<i>Tuntematon</i>	Luukuolio, patologiset luunmurtumat, lihasten surkastuminen, lihassairaus, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Tuntematon</i>	Skleroderman munuaiskriisi*
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Tuntematon</i>	Epäsäännöllinen kuukautisvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i>	Haavan paranemisen heikkeneminen
	<i>Tuntematon</i>	Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa, väsymys, huonovointisuus
Tutkimukset	<i>Yleinen</i>	Veren kaliumpitoisuuden pieneminen
	<i>Tuntematon</i>	Alaniiniaminotransaminaasi-(ALAT), aspartaattiaminotransaminaasi-(ASAT) ja veren alkalisen fosfataasiarvojen kohoaminen; silmänpaineen kohoaminen; hiilihidraatti-toleranssin heikkeneminen; virtsan kalsiumpitoisuuden suureneminen; ihotestireaktioiden

		vaimeneminen
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	<i>Tuntematon</i>	Jännerepeämä (etenkin akillesjänteessä), selkärangan puristusmurtuma

* Skleroderman munuaiskriisin yleisyys vaihtelee potilaiden eri alaryhmissä. Suurin riski on ilmoitettu potilailla, joilla on diffuusi systeeminen skleroosi. Pienin riski on ilmoitettu potilailla, joilla on rajoittunut systeeminen skleroosi (2 %) ja lapsen systeeminen skleroosi (1 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kortikosteroidien akuuttiin yliannostukseen ei liity kliinistä oireyhtymää. Kortikosteroidien yliannostuksen on vain harvoin ilmoitettu aiheuttaneen akuuttia toksisuutta ja/tai kuolemia. Yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä, joten potilaalle tulisi antaa tavanomaista peruselintoimintoja tukevaa hoitoa ja oireenmukaista hoitoa. Metyyliprednisoloni on dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät kortikosteroidit, glukokortikoidit, ATC-koodi: H02AB04.

Metyyliprednisoloni vaikuttaa muiden glukokortikosteroidien tapaan sitoutumalla soluliman steroidireseptoreihin. Muodostunut steroidireseptorikompleksi siirtyy tumaan, jossa se sitoutuu DNA:han ja säätelee tällä tavoin monien geenien transkriptioita ja edelleen proteiinisynteesiä. Glukokortikoidit estävät monien proteiinien synteesiä. Ne vähentävät esimerkiksi immuuni- ja inflammaatioverkoston kannalta tärkeiden sytokiinien ja nivelten destruktiivisissa prosesseissa tärkeiden entsyymien muodostumista. Tiettyjen proteiinien, kuten esimerkiksi lipokortiinien, synteesin lisääntymisellä on niin ikään huomattava merkitys glukokortikoidien neuroendokriinisissä vaikutuksissa. Näiden monimutkaisten vaikutusmekanismien tuloksena immuunivaste ja tulehdusvaste heikkenevät.

Glukokortikoidit mukaan lukien metyyliiprednisoloni vaimentavat tai estävät monien erilaisten ärsykkeiden, kuten mekaanisten, kemiallisten, infektioiden tai immunologisten tekijöiden ja säteilyn aiheuttamaa immuuni- ja tulehdusvastetta. Glukokortikoidien vaikutus on siis pääasiassa palliatiivista. Metyyliprednisoloni on vahva, tulehdusta lievittävä steroidi. Sen tulehdusta estävä vaikutus on paljon voimakkaampi kuin prednisolonilla, ja se aiheuttaa sitä vähemmän natrium- ja nesterenttiota.

Laskimoon annetun metyyliiprednisolonin suhteellisen vaikutuksen voimakkuus on vähintään nelinkertainen verrattuna hydrokortisoniin laskettuna eosinofiilimäärän pienenemisen perusteella. Sama koskee suun kautta otettavan metyyliiprednisolonin ja hydrokortisonin suhteellisen vaikutuksen voimakkuutta.

Glukokortikoidit vähentävät ACTH:n eritystä, endogeenisen kortisonin tuotantoa ja johtavat pitkäaikaishoidossa lisämunaaiskuoren atrofoitumiseen ja vajaatoimintaan. Glukokortikoidit vaikuttavat myös hiilihydraattien, kalsiumin, D-vitamiinin, proteiinien ja lipidien aineenvaihduntaan.

Metaboliset vaikutukset puolestaan altistavat metyyliprednisolonia käyttävät potilaat hyperglykemialle, osteoporoosille, lihasatrofialle ja dyslipidemialle. Monimuotoisesta vaikutusprofiilista johtuen glukokortikoidit vaikuttavat myös verenpaineeseen sekä mielialaan ja käyttäytymiseen.

Metyyliprednisolonilla on ainoastaan heikko mineralokortikoidivaikutus.

5.2 Farmakokineetiikka

Metyyliprednisolonin farmakokineetiikka on lineaarinen ja antoreitistä riippumaton.

Imeytyminen

Metyyliprednisoloniaasetatti hydrolysoituu nopeasti metyyliprednisoloniksi, jota imeytyy verenkiertoon nivelestä noin viikon ja lihaksesta 2–3 viikon ajan.

Sitoutumattoman metyyliprednisolonin imeytymisaste todettiin yhtä suureksi annossa laskimoon ja lihakseen ja merkittävästi suuremmaksi kuin metyyliprednisolonin annossa suun kautta oraaliuoksena ja tabletteina.

Jakautuminen

Metyyliprednisoloni jakautuu kudoksiin laajasti, läpäisee veri-aivoesteen ja erittyy ihmisen rintamaitoon. Noin 77 % metyyliprednisolonista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Metyyliprednisoloni metaboloituu ihmisen maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Metabolia maksassa tapahtuu pääosin CYP3A4-entsyymin välityksellä.

Eliminaatio

Metyyliprednisolonin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 1,8–5,2 tuntia. Metyyliprednisolonin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1,4 ml/kg, ja sen kokonaispuhdistuma on noin 5–6 ml/min/kg. Anti-inflammatorisen vaikutuksen puoliintumisaika on 18–36 tuntia. Virtsaan erittyy muuttumattomana n. 5 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa konventionaalisissa tutkimuksissa, joissa lääkevalmistetta annettiin hiirille, rotille, kaniineille ja koirille laskimoon, vatsaonteloon, ihon alle, lihakseen tai suun kautta, ei todettu odottamattomia riskejä.

Kortikosteroidit ovat aiheuttaneet eläinkokeissa huuli- ja suulakihalkioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Povidoni

Bentsyylialkoholi

Makrogoli 3000

Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avattu pakkaus säilyy 28 vuorokautta huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C). Ei saa jäätyä. Herkkä valolle, säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Silikonoitu injektiopullo, lasi, tyyppi I, kirkas, kumitulppa; 1 ml ja 5 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Muut ohjeet: Ravistettava tasa-aineiseksi ennen käyttöä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9408

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. joulukuuta 1986
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. joulukuuta 2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Solomet depot 40 mg/ml injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 40 mg metylprednisolonacetat.

Hjälpämnen med känd effekt: bensylalkohol, natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension.

Vit homogen suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sjukdomstillstånd som kräver systemisk eller lokal glukokortikoidbehandling, särskilt autoimmunsjukdomar;

- inflammatoriska och systemiska reumatiska sjukdomar (t.ex. ledgångsreumatism, barnreumatism, ryggradsreumatism)
- kollagensjukdomar (t.ex. systemisk lupus erythematosus, systemisk dermatomyosit)
- allergiska tillstånd (t.ex. överkänslighetsreaktioner orsakade av läkemedel, serumsjukdom, kontakteksem, anafylaktisk chock)
- lungsjukdomar (t.ex. lungsarkoidos, astma)
- sänkning av intrakraniellt tryck (bl.a. hjärnödem associerat med tumörer)
- avstöttningsreaktion vid organtransplantation
- vissa hudsjukdomar (t.ex. *pemphigus vulgaris*)
- hematologiska sjukdomar (t.ex. idiopatisk trombocytopen purpura, autoimmun hemolytisk anemi)
- neoplastiska sjukdomar kopplade med cytostatikabehandling (t.ex. leukemi, malignt lymfom, myelom och bröstcancer)
- illamående orsakat av cytostatikabehandling
- leversjukdomar (t.ex. autoimmun hepatit)
- neurologiska sjukdomar (t.ex. multipel skleros, *myasthenia gravis*)
- ögonsjukdomar (t.ex. uveit, synnervsinflammation)
- njursjukdomar (t.ex. glomerulonefrit)
- samt gastrointestinala sjukdomar (t.ex. ulcerös kolit, Crohns sjukdom).

4.2 Dosering och administreringsätt

Obs! Preparatet får inte ges intravenöst. Intramuskulära doser får inte ges ytligt eller subkutant. Injektion i deltoideusmuskeln bör undvikas på grund av risken för atrofi av underhuden. Injektionsvätskan får inte ges till prematura eller nyfödda barn på grund av att den innehåller bensylalkohol (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Intramuskulärt 40–120 mg (1–3 ml) vid behov med 1–4 veckors mellanrum. Depotpreparatet är avsett för tillstånd som kräver långvarig systemisk behandling.

I leder beroende på deras storlek 4–80 mg (0,1–2 ml) vid behov med 1–5 veckors mellanrum.

I bursor och senskidor 4–30 mg (0,1–0,75 ml).

I hudlesioner 20–60 mg (0,5–1,5 ml).

Som retentionslavemang 40–120 mg (1–3 ml) 3–7 gånger i veckan (ulcerös kolit).

4.3 Kontraindikationer

- systemisk svampinfektion
- intratekal administrering
- epidural administrering
- intravenös administrering
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter som får immunsuppressiva kortikosteroiddoser ska inte ges vaccin som innehåller levande eller försvagade patogener.

Solomet-injektionsvätska innehåller bensylalkohol, och får inte ges till prematura och nyfödda barn, eftersom bensylalkohol kan orsaka en livsfarlig andningsblockad, s.k. ”gaspingsyndrom” (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Följande försiktighetsåtgärder är relaterade till en lokalt administrerad injektion:

En kortikosteroidinjektion i ledhålan kan orsaka både systemiska och lokala effekter.

Intraartikulär kortikosteroidadministrering är kopplad med en betydande infektionsrisk, särskilt en risk för en bakterieinfektion som förmedlas genom injektionen. Det har rapporterats om biverkningar som liknar neuropatisk artropati särskilt i samband med återkommande injektioner.

Ledvätskan ska definitivt undersökas före injektionen för att utesluta bakterieinfektioner.

En tydlig ökning av smärtan och lokal svullnad, begränsad rörlighet av leden, feber och illamående tyder på septisk artrit. En lämplig antimikrobiell medicinering ska påbörjas om man konstaterar sepsis hos en patient.

Man ska inte injicera steroider i en inflammerad led.

Kortikosteroider ska inte injiceras i instabila leder.

Aseptisk teknik ska följas för att undvika infektioner och kontaminering.

Man ska ta i beaktande att läkemedlet absorberas långsammare i kroppen när det injiceras intramuskulärt.

Kortikosteroidkristaller dämpar hudens inflammationsreaktioner, men de kan också orsaka sönderdelning av celler och fysikalisk-kemiska förändringar i bindvävens grundsubstans. Detta leder ibland till förändringar i huden och/eller underhuden, vilket kan orsaka avtryck vid injektionsstället. Styrkan av förändringen beror på mängden kortikosteroid som injicerats. Vävnaderna förnyas vanligtvis fullständigt inom några månader eller när alla kortikosteroidkristaller har absorberats.

För att förebygga hudens eller underhudens atrofi bör den rekommenderade dosen inte överskridas. Dosen borde fördelas på lesionsområdet i flera små injektioner, om möjligt.

Doser som injiceras i en lesion ska inte injiceras för ytligt, särskilt inte på synliga områden hos patienter med en mycket pigmenterad hud, eftersom det har rapporterats om subkutan atrofi och depigmentering.

När injektionen administreras i ledhålan och i muskeln, ska injiceringstekniken vara sådan att man undviker injektion eller läckage i huden. Injektion i deltoideusmuskeln bör undvikas, eftersom det orsakar en hög risk för atrofi av underhuden.

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid användning av intratekal/epidural administrering (se avsnitt 4.3). Man ska vara säker på att injektionen inte träffar en blodåder.

Följande säkerhetsåtgärder berör främst kliniskt betydande systemisk exponering:

Immunsuppressiva verkningar / infektionsbenägenhet

Kortikosteroider kan öka infektionsbenägenheten, dölja symptom på infektioner och det kan uppstå nya infektioner när man använder kortikosteroider. De kan försvaga patientens immunförsvar och försvåra lokaliseringen av infektioner. En infektion orsakad av vilken som helst patogen (virus, bakterie, svamp, urdjur eller mask) var som helst i kroppen kan vara associerad med användningen av kortikosteroider ensamt eller tillsammans med något annat läkemedel som försvagar immunsvaret som påverkar cellförmedlad eller antikroppsförmedlad immunitet eller neutrofilernas funktion. Dessa infektioner kan vara lindriga, men de kan också vara allvarliga och även leda till döden. Användning av höga kortikosteroiddoser ökar frekvensen av inflammationskomplikationer.

Patienter som använder läkemedel som försvagar immunsvaret är mera mottagliga för infektioner än friska individer. Till exempel vattkoppor eller mässling kan vara allvarligt och t.o.m. dödligt för barn eller vuxna som använder kortikosteroider och inte har en immunitet mot sjukdomarna.

Extrem försiktighet uppmanas också vid användningen av kortikosteroider om patienten har någon känd eller misstänkt parasitinfektion, såsom *Strongyloides* (rundmask) -infektion. Hos dessa patienter kan immunsuppressionen som orsakas av kortikosteroider orsaka *Strongyloides*-superinfektion och spridning av infektionen i samband med larvernas breda migration. Detta kan ofta leda till en svår enterokolit och möjligtvis till gramnegativ septikemi som leder till döden.

Betydelsen av kortikosteroider i septisk chock har varit kontroversiell. I de första undersökningarna har det rapporterats om både fördelaktiga och skadliga effekter. Det har nyligen presenterats att det skulle finnas en nytta av kortikosteroidtillskott i septisk chock som är relaterad till binjureinsufficiens. Rutinmässig användning av kortikosteroider i septisk chock rekommenderas dock inte. En systematisk översikt stödde inte användningen av en kortvarig, högdoserad kortikosteroidbehandling. Metaanalyser och översikten tyder dock på att en längre (5–11 dygn) lågdoserad kortikosteroidbehandling kan minska på dödligheten.

En patient som får immunsuppressiva kortikosteroiddoser får inte ges vaccin som innehåller levande eller försvagade patogener. En sådan här patient kan ges vaccin som innehåller döda eller inaktiverade patogener, men patientens respons till dessa vaccin kan vara försvagad. Det önskade vaccinet kan ges till en patient vars kortikosteroiddos inte är immunsuppressiv.

Kortikosteroider får endast användas vid aktiv tuberkulos om tuberkulosen är fulminant eller disseminerad eller om det samtidigt ges en lämplig tuberkulosmedicinering med kortikosteroiderna. Om kortikosteroider måste ges till en patient med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet ska patienten övervakas noggrant eftersom sjukdomen kan aktiveras. I långvarig kortikosteroidbehandling ska en sådan här patient ges profylaktisk medicinsk behandling.

Det har rapporterats om Kaposi sarkom hos patienter som får kortikosteroidbehandling. Avslutande av kortikosteroidbehandlingen kan leda till klinisk remission.

Blodet och lymfsystemet

Försiktigt ska följas vid användning av acetylsalicylsyra och NSAID-läkemedel tillsammans med kortikosteroider.

Effekter på immunsystemet

Allergiska reaktioner kan uppkomma. Eftersom det i sällsynta fall uppkommit hudreaktioner eller anafylaktiska eller liknande reaktioner hos vissa patienter i samband med kortikosteroidbehandling, ska lämpliga säkerhetsåtgärder följas innan man ger kortikosteroider, särskilt om patienten har en känd läkemedelsallergi.

Effekter på endokrina systemet

Långvarigt bruk av farmakologiska kortikosteroiddoser kan dämpa funktionen av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln (sekundär binjurebarksinsufficiens). Svårighetsgraden och längden av binjurebarksinsufficiensen varierar enligt patienten, dosen, doseringsintervallet, administreringstiden och längden av glukokortikoidbehandlingen.

En abrupt avbrytning av glukokortikoidbehandlingen kan också orsaka akut, dödlig binjureinsufficiens.

Man ska försöka minimera binjurebarksinsufficiensen som orsakas av läkemedlet genom att minska på dosen gradvis. Sådan här relativ insufficiens kan pågå i flera månader efter avslutad behandling. Därför ska hormonbehandling påbörjas hos patienter som är i en stressande situation under en sådan här avslutningsperiod av behandlingen. Då utsöndringen av mineralkortikosteroider minskar ska man ge samtidig medicinering med saltersättningspreparat och/eller mineralkortikosteroider.

Om patienten exponeras under kortikosteroidbehandlingen för exceptionellt svår stress, ska patienten ges en normalt större dos av snabbt verkande kortikosteroid före, under och efter den stressande situationen.

I samband med abrupt avbrytning av användningen av glukokortikosteroider kan steroidrelaterat "abstinenssyndrom" uppkomma, som uppenbarligen inte är relaterat till binjurebarksinsufficiens. Symptom på detta syndrom är aptitlöshet, illamående, kräkning, letargi, huvudvärk, feber, ledsmärta, flagnande hud, muskelsmärta, viktminskning och/eller hypotension. Man har ansett att dessa effekter främst beror på förändringar av glukokortikoidhalten istället för låga kortikosteroidhalter i blodet.

Eftersom glukokortikosteroider kan orsaka Cushings syndrom eller förvärra det, ska användningen av dem undvikas hos personer som lider av Cushings syndrom.

Kortikosteroidernas effekt är starkare än normalt hos patienter som har hypotyreos.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, även metylprednisolon, kan höja blodsockerhalten, förvärra diabetes och utsätta en patient som får långvarig kortikosteroidbehandling för diabetes.

Psykiska störningar

Vid användning av kortikosteroider kan det förekomma psykiska störningar, såsom eufori, sömnlöshet, humörsvängningar, personlighetsförändringar, djup depression eller tydliga psykotiska symptom. Tillståndet kan förvärras i samband med användningen av kortikosteroider om patienten är emotionellt instabil eller har en benägenhet för psykos.

Under användningen av systemiska steroider kan det förekomma möjligtvis allvarliga psykiska biverkningar. Symptomen förekommer typiskt några dagar eller veckor efter att man börjat behandlingen. De flesta reaktionerna försvinner antingen efter att man minskat på dosen eller efter att man avslutat behandlingen, visserligen kan specifik behandling behövas. I samband med avslutandet av användningen av kortikosteroider har det rapporterats om psykiska effekter. Frekvensen av dessa effekter är okända. Patienten och/eller personen som vårdar patienten ska uppmanas att kontakta en läkare om psykiska symptom förekommer, särskilt om man misstänker att patienten har depression

eller självmordstankar. Patienten och/eller personen som vårdar patienten ska vara medveten om eventuella psykiska effekter som kan uppträda då man minskar på kortikosteroiddosen eller direkt efter att man slutat använda kortikosteroider.

Man ska överväga användningen av systemiska kortikosteroider och följa patientens tillstånd särskilt noggrant om patienten själv eller patientens nära släkting har eller har haft en allvarlig psykisk störning (t.ex. depression, bipolär sjukdom eller tidigare psykos orsakad av kortikosteroider).

Effekter på nervsystemet

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med kramper.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med *myasthenia gravis* (se även avsnittet om myopati under *Effekter på ben och muskler*).

Det har rapporterats om svåra biverkningar vid användning av intratekalt/epiduralt administrerings sätt (se 4.3).

Det har rapporterats om epidural lipomatos hos patienter som får kortikosteroider, oftast vid långvarigt bruk med höga doser.

Effekter på ögonen

På grund av risken för perforering av hornhinnan ska försiktighet följas då kortikosteroider används i samband med ögats *herpes simplex*-infektion. Noggrann övervakning av patienten är också viktigt om patienten själv har glaukom eller om det förekommer i släkten.

Synstörning

I samband med systemisk eller topikal användning av kortikosteroider kan det rapporteras om synstörningar. Om en patient har symptom, såsom dimsyn eller andra synstörningar, ska patienten hänvisas till en ögonläkare som avgör möjliga orsakerna till symptomen. Dessa kan vara katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska eller topikala kortikosteroider.

En förlängd användning av kortikosteroider kan orsaka posterior subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (särskilt hos barn), exoftalmus eller förhöjt ögontryck. Förhöjt ögontryck kan orsaka en ögontryckssjukdom som kan skada synnerven. Hos patienter som får glukokortikosteroider kan det förekomma flera sekundära svamp- och virusinfektioner i ögat än normalt.

Kortikosteroidbehandling är associerad med central serös korioretinopati som kan leda till avlossning av näthinna.

Effekter på hjärta och blodkärl

Glukokortikoider orsakar kardiovaskulära biverkningar, t.ex. dyslipidemi och förhöjt blodtryck. Höga glukokortikoiddoser och en förlängd behandling kan alltså utsätta en patient med diagnostiserade riskfaktorer för kardiovaskulära händelser för även andra kardiovaskulära händelser. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos dessa patienter, särskild uppmärksamhet ska fästas på riskfaktorer och hjärtats funktion ska övervakas vid behov. Förekomsten av komplikationer som orsakats av kortikosteroidbehandlingen kan minskas genom att använda en låg dos som ges varannan dag.

När höga doser av metylprednisolonnatriumsuccinat har getts snabbt (över 0,5 g på under 10 minuter) intravenöst, har det rapporterats om hjärtarytmier och/eller cirkulatoriska chocker och/eller hjärtstillestånd. Det har också rapporterats om bradykardi under och efter administreringen av dessa doser. Bradykardin kan också orsakas av andra faktorer än infusionens hastighet eller varaktighet.

Systemiska kortikosteroider ska användas med försiktighet och endast i kritiska situationer hos patienter med kongestiv hjärtsvikt. Patientens tillstånd ska följas noggrant om patienten har kongestiv hjärtsvikt eller har nyligen haft en hjärtinfarkt (hjärtmuskelruptur har rapporterats).

Systemiska kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med högt blodtryck. Försiktighet ska också följas när patienter med hjärtmedicinering, såsom digoxin, behandlas eftersom kortikosteroider kan orsaka elektrolytstörningar/hypokalemi (se avsnitt 4.8).

I samband med användning av kortikosteroider har det rapporterats om trombosor, även venösa tromboembolier. På grund av detta ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter som har eller har en benägenhet för en tromboembolisk sjukdom.

Effekter på magtarmkanalen

Det finns ingen enighet om huruvida peptiska sår som utvecklas under behandlingen beror på kortikosteroider. Glukokortikoidbehandlingen kan ändå dölja symptom på peptiska sår, och då kan perforation eller blödningar utvecklas utan märkbar smärta. Glukokortikoidbehandlingen kan också dölja peritonit eller andra symptom och tecken associerade med störningar i magtarmkanalen, som perforation i magtarmkanalen, obstruktion eller pankreatit.

Risken för utvecklingen av sår i magtarmkanalen ökar med samtidigt bruk av NSAID-läkemedel.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har en icke-specifik ulcerös kolit, divertikulit, en nylig tarmanastomos eller ett aktivt eller latent peptiskt sår och därmed har en risk för perforation, abscess eller någon annan pyogen infektion.

Höga kortikosteroiddoser kan orsaka akut pankreatit.

Effekter på lever och gallvägar

En leverskada, såsom akut leverinflammation eller en ökning av leverenzymkoncentrationen, som orsakats av läkemedlet kan bero på metylprednisolon som getts intravenöst i cykler (ofta med en startdos som är minst 1 g/dygn). Sällsynta fall av levertoxicitet har rapporterats. Det kan gå flera veckor eller t.o.m. längre innan dessa uppkommer. I majoriteten av fallen har man upptäckt att biverkningarna försvunnit efter avslutning av behandlingen. Därför krävs lämplig övervakning.

Effekter på ben och muskler

I samband med höga kortikosteroiddoser har det rapporterats om akut myopati. Sjukdomen förekommer oftast hos patienter som har störningar i neuromuskulära synapsers funktion (t.ex. *myasthenia gravis*), och hos patienter som behandlas samtidigt med antikolinerga ämnen, såsom blockerare av neuromuskulära synapser (t.ex. pankuron). Denna akuta myopati har blivit allmännare och den kan påverka ögon- eller andningsmuskler och till och med orsaka kvadriplegi. Kreatinkinasvärdet kan vara förhöjt. Klinisk tillfriskning eller återhämtning kan ta flera veckor eller år.

En allmän men sällan igenkänd biverkning av långvarig högdoserad glukokortikoidbehandling är osteoporos.

Njur- och urinvägssjukdomar

Akut njurkris

Försiktighet ska följas hos patienter med systemisk skleros, eftersom en ökad förekomst av (möjligen dödlig) akut njurkris och hypertension samt en minskning av urinflöde har upptäckts med kortikosteroider inklusive metylprednisolon. Därför ska blodtrycket och njurfunktionen (s-kreatinin) kontrolleras regelbundet. Blodtrycket ska kontrolleras noggrant om njurkris misstänks.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med njursvikt.

Undersökningar

Medelstora och stora doser av hydrokortison och kortison kan förhöja blodtrycket, öka natrium- och vattenretentionen och utsöndringen av kalium. Dessa effekter är sällsynta och de förekommer endast med höga doser av syntetiska derivat. Användningen av salt bör kanske minskas och kosten ska kompletteras med kalium. Alla kortikosteroider ökar utsöndringen av kalcium.

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Systemiska kortikosteroider ska inte användas för behandling av traumatisk hjärnskada. Enligt resultat från en multicenterstudie ökade dödligheten efter två veckor och sex månader efter traumat hos patienter som fått metylprednisolon jämfört med patienter som fått placebo. Detta orsakssamband med metylprednisolonbehandling har inte påvisats.

Övriga varningar

Försiktighet krävs vid en äldre patients långvariga kortikoidbehandling, eftersom behandlingen kan associeras med en ökad risk för osteoporos och vätskeretention, vilket kan orsaka hypertension.

Samtidig administrering av metylprednisolon och fluorokinoler ökar risken för senruptur, speciellt hos äldre patienter.

Komplikationer av glukokortikoidbehandling beror på storleken av dosen och behandlingens längd. Biverkningarna och nyttorna ska bedömas enskilt för varje patient för den använda dosen och behandlingens längd för att avgöra om patienten ska ges daglig eller intermittent behandling.

Patienten ska ges den minsta möjliga kortikosteroiddosen. När man kan börja minska på dosen ska det göras gradvis.

Feokromocytomrelaterade kriser som kan leda till döden har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Patienter med misstänkt eller konstaterad feokromocytom ska endast ges kortikosteroider efter en noggrann nytta-riskbedömning.

Pediatrisk population

Tillväxt och utveckling av spädbarn/barn som får långvarig kortikosteroidbehandling ska följas noggrant. Tillväxten av barn som får långvarig, daglig glukokortikoidbehandling i uppdelade doser kan stanna upp. Sådan här behandling får därför ges endast i de mest akuta fallen. Denna biverkning kan vanligtvis undvikas eller åtminstone minimeras genom att ge behandling endast varannan dag.

Långvarig kortikosteroidbehandling särskilt hos spädbarn och barn är associerad med en risk för ökat intrakraniellt tryck.

Höga kortikosteroiddoser kan orsaka pankreatit hos barn.

Preparatet innehåller bensylalkohol 10 mg/ml. Preparat som innehåller bensylalkohol ska inte ges till prematura eller nyfödda barn. Bensylalkohol kan orsaka toxiska eller anafylaktiska reaktioner för spädbarn och barn under 3 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon är ett cytokrom P450-enzymsubstrat som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4-enzymet. CYP3A4 är det viktigaste enzymet i CYP-underfamiljen som det finns mest av i vuxnas lever. Det katalyserar steroiders 6-beta-hydroxylering och är en väsentlig inledande fas i metabolismen av både endogena och syntetiska kortikosteroider. Flera andra ämnen är också CYP3A4-substrat, och några av dem (också andra läkemedel) har påvisats förändra glukokortikoiders metabolism genom att inducera eller hämma CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hämmare: Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar ofta på leverclearance och ökar blodkoncentrationen av läkemedel (såsom metylprednisolon) som verkar som CYP3A4-substrat.

När patienten också använder CYP3A4-hämmare, kan metylprednisolondosen behöva ändras för att undvika steroidrelaterad toxicitet.

Samtidigt bruk av CYP3A4-hämmare, såsom preparat som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Denna kombination ska undvikas, såvida nyttan inte är större än den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar. I detta fall ska patienterna övervakas på grund av risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar.

Läkemedel som tillhör denna grupp är t.ex. erytromycin, klaritromycin, troleandomycin, ketokonazol, itrakonazol, isoniazid, diltiazem, mibefradil, aprepitant, fosaprepitant, HIV-proteashämmare (t.ex. indinavir och ritonavir), ciklosporin och etinylestradiol/noretisteron. Grapefruktssaft är också en CYP3A4-hämmare.

CYP3A4-inducerare: Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar ofta leverclearance och minskar därmed blodkoncentrationen av läkemedel som verkar som CYP3A4-substrat. Samtidigt bruk av CYP3A4-inducerare kan kräva en ökning av metylprednisolondosen för att uppnå det önskade behandlingssvaret.

Läkemedel som tillhör denna grupp är t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, primidon och fenytoin.

CYP3A4-substrat: När patienten också använder något annat CYP3A4-substrat, kan clearance av metylprednisolon i levern antingen hämmas eller induceras, och dosen ska anpassas enligt det. Samtidigt bruk av sådana här läkemedel kan öka sannolikheten för biverkningar relaterade till något av de enskilda läkemedlen.

Samtidig administrering av metylprednisolon och takrolimus kan minska takrolimuskoncentrationen.

Samtidigt bruk av ciklosporin och metylprednisolon hämmar deras inbördes metabolism, vilket kan leda till en ökning av plasmakoncentrationen av det ena eller de båda läkemedlen. Därför kan biverkningar som uppkommer i monoterapi förekomma lättare vid samtidigt bruk. Vid samtidigt bruk av metylprednisolon och ciklosporin har det rapporterats om konvulsioner.

Kortikosteroider kan påskynda metabolismen av HIV-proteashämmare och därmed minska deras koncentration i plasman.

Metylprednisolon kan ha en effekt på acetyleringshastigheten och clearancen av isoniazid.

Andra än CYP3A4-förmedlade effekter: Andra interaktioner och effekter relaterade till användningen av metylprednisolon presenteras i tabell 1.

Tabell 1. Andra viktiga interaktioner/effekter relaterade till samtidigt bruk av metylprednisolon och läkemedel

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller något annat ämne	Interaktion/effekt
Antibakteriellt ämne - fluorokinoloner	Samtidig administrering av fluorokinoloner och glukokortikosteroider ökar risken för senrupturer, särskilt hos äldre patienter.
Antikoagulantia (orala)	Effekten av metylprednisolon på orala antikoagulantia varierar. Vid samtidig administrering av antikoagulantia och kortikosteroider har det rapporterats om både ökning och minskning av antikoagulerande effekter. Därför måste blodkoagulationsvärden övervakas för att bibehålla den önskade antikoagulerande effekten.

Antikolinerga ämnen - blockerare av neuromuskulära synapser	Kortikosteroider kan förändra effekten av antikolinerga ämnen. 1) Vid samtidigt bruk av höga kortikosteroiddoser och antikolinerga ämnen, såsom blockerare av neuromuskulära synapser (för mera information se avsnitt 4.4, Effekter på ben och muskler), har det rapporterats om akut myopati. 2) Hos patienter som använt kortikosteroider har det rapporterats upphävning av effekten som blockerar neuromuskulära synapser som pankuron och vekuron orsakar. Detta är en förväntad interaktion med vilken som helst kompetitiv blockerare av neuromuskulära synapser som används samtidigt.
Antikolinesteraser	Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser vid <i>myasthenia gravis</i> .
Antidiabetika	Eftersom kortikosteroider kan öka blodsockernivån, kan dosen av antihyperglykemiska läkemedel behöva justeras.
Aromatashämmare - aminoglutetimid	Suppression av binjurarna som orsakas av aminoglutetimid kan förvärra endokrina förändringar som orsakats av långtidsbehandling med glukokortikoider.
Läkemedel som försvagar immunsvaret	Metylprednisolon har additiva immunsuppressiva effekter vid samtidig administrering med andra immunsuppressiva läkemedel, vilket kan öka både terapeutiska effekter och biverkningar.
NSAID-läkemedel - acetylsalicylsyra i höga doser	1) Samtidigt bruk av kortikosteroider och NSAID-läkemedel kan öka risken för gastrointestinala blödningar och sår. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av acetylsalicylsyra som används i höga doser. Ökningen av serumkoncentrationen av salicylat till följd av avslutad metylprednisolonmedicinering kan öka salicylattoxicitet.
Ämnen som orsakar kaliumbrist	Vid samtidigt bruk av kortikosteroider och ämnen som orsakar kaliumbrist (såsom diuretika, amfotericin B, laxativ) ska patienten övervakas noggrant på grund av risken för hypokalemi. Risken ökar också vid samtidigt bruk av kortikosteroider och xantin eller beta-2-agonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Enligt djurförsök kan höga kortikosteroiddoser som getts till dräktiga honor orsaka missbildningar hos fostret. Däremot verkar kortikosteroider inte orsaka medfödda missbildningar när de används under människans graviditet. Trots detta får metylprednisolon endast användas under graviditeten vid kritiska situationer, eftersom undersökningar gjorda på människor inte har kunnat bekräfta säkerheten av användningen av preparatet under graviditeten.

Vissa kortikosteroider passerar moderkakan lätt. I en retrospektiv undersökning konstaterades det att flera barn med låg födelsevikt föddes till mödrar som använde kortikosteroider än normalt. Fastän binjurebarksinsufficiens är sällsynt hos barn som har exponerats för kortikosteroider under sin fosterperiod, ska barn som exponerats för höga kortikosteroiddoser övervakas noggrant och undersökas för risken av binjurebarksinsufficiens.

Kortikosteroiders effekt på förlossningen är inte känd.

Katarakt har observerats hos nyfödda vars mödrar fått långvarig kortikosteroidbehandling under graviditeten.

Amning

Kortikosteroider utsöndras i människans bröstmjolk.

Kortikosteroider som utsöndras i bröstmjölken kan försvaga tillväxten hos spädbarn som ammas och störa kroppens egna produktion av glukokortikoider. Eftersom reproduktionsundersökningar hos människan som berör kortikosteroider är otillräckliga, ska kortikosteroider användas av en ammande moder endast om nyttan av behandlingen bedöms att vara större än eventuella risker för barnet.

De eventuella fördelarna av kortikosteroidmedicineringen ska övervägas mot de eventuella biverkningarna som kan orsakas för modern och embryot eller fostret innan detta läkemedel ges till en kvinna som är gravid, ammande eller i fertil ålder.

Fertilitet

Det finns inga belägg för att kortikosteroider skulle försvaga fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av kortikosteroider på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte undersökts systematiskt. I samband med användningen av kortikosteroider kan det förekomma biverkningar som svindel, vertigo, synstörningar och trötthet. Om dessa biverkningar förekommer får patienten inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är presenterade i följande tabell 2 enligt organsystemen och frekvensen.

Biverkningarnas frekvensgrupper är definierade enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningarna enligt organsystem och frekvensen

MedDRA-organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Tumörlyssyndrom, Kaposi sarkom
<i>Infektioner och infestationer</i>	<i>Vanliga</i>	Infektion (se avsnitt 4.4)
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Opportunistisk infektion (se avsnitt 4.4)
<i>Immunsystemet</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Överkänslighetsreaktioner mot läkemedel (inklusive anafylaktiska reaktioner och liknande reaktioner som kan vara relaterade till cirkulationskollaps, hjärtstillestånd, bronkospasm)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Leukocytos
<i>Endokrina systemet</i>	<i>Vanliga</i>	Inhibering av kroppens egna utsöndring av kortikotropin och kortisol (i långvarig behandling), liknande tillstånd som Cushings syndrom
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypopituitarism, steroidabstinenssyndrom
<i>Metabolism och nutrition</i>	<i>Vanliga</i>	Natriumretention,

		vätskeretention
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Nedsatt glukostolerans, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, metabolisk acidos, ökat behov av insulin (eller andra orala hypoglykemiska läkemedel för diabetiker), negativ kvävebalans (pga. proteinkatabolism), ökad ureakoncentration i blodet, ökad aptit (vilket kan leda till viktökning), lipomatos, epidural lipomatos
Psykiska störningar	<i>Vanliga</i>	Nedstämdhet, euforiskt humör. Hos barn var de vanligaste biverkningarna förändringar i humöret, onormalt beteende, sömnlöshet, irritabilitet
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Humörsvängningar, psykiskt beroende, självmordstankar, psykotiska störningar (också mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni eller förvärring av det), förvirring, psykisk störning, ångest, förändringar i personligheten, onormalt beteende, sömnlöshet, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Ingen känd frekvens</i>	Ökat intrakraniellt tryck (som är relaterad till papillödem [godartad ökning av intrakraniellt tryck]), konvulsioner, amnesi, kognitiv dysfunktion, svindel, huvudvärk
Ögon	<i>Vanliga</i>	Katarakt
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Exoftalmus, glaukom, korioretinopati, förtunning av hornhinna, förtunning av senhinna, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Oron och balansorgan	<i>Ingen känd frekvens</i>	Vertigo
Hjärtat	<i>Ingen känd frekvens</i>	Kongestiv hjärtsvikt (hos känsliga patienter), hjärtarytmi, hjärtmuskelfruptur efter en hjärtinfarkt
Blodkärl	<i>Vanliga</i>	Hypertension
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypotension, arteriell emboli, trombotiska händelser
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hicka, pulmonell emboli
Magtarmkanalen	<i>Vanliga</i>	Peptiskt sår (som kan spricka och blöda)
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Magsäckens blödning, tarmperforation, pankreatit,

		peritonit (se avsnitt 4.4), ulcerös esofagit, esofagit, buksmärta, svullen buk, diarré, dyspepsi, illamående
Lever och gallvägar	<i>Ingen känd frekvens</i>	Leverinflammation, ökning av leverenzymkoncentrationer
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga</i>	Perifert ödem, blåmärken, hudatrofi, akne
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Angioödem, petekier, telangiectasi, stria, hudens hypopigmentering och hyperpigmentering, hirsutism, eksem, erytem, klåda, urtikaria, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga</i>	Fördröjning av tillväxten (hos barn), osteoporos, muskelsvaghet
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Osteonekros, patologiska benfrakturer, muskelatrofi, myopati, neuropatisk artropati, ledvärk, muskelsvärk
Njurar och urinvägar	<i>Ingen känd frekvens</i>	Akut njurkris*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Ingen känd frekvens</i>	Oregelbunden menstruation
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<i>Vanliga</i>	Försämrad sårhäkning
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hudreaktioner vid läkemedlets administreringsställe, trötthet, sjukdomskänsla
Undersökningar	<i>Vanliga</i>	Minskning av blodets kaliumkoncentration
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Ökning av alaninaminotransaminas- (ALAT), aspartataminotransaminas- (ASAT) och blodets alkaliska fosfatasvärden; ökning av intraokulärt tryck; nedsatt kolhydrattolerans; ökad kalciumnivå i urinen; minskade reaktioner vid hudtest
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<i>Ingen känd frekvens</i>	Senruptur (speciellt i akillesenan), rygggradskompressionsfraktur

*Frekvensen av akut njurkris varierar mellan patienternas olika undergrupper. Den största risken har rapporterats hos patienter med diffus systemisk skleros. Den minsta risken har rapporterats hos patienter med begränsad systemisk skleros (2 %) och systemisk skleros hos barn (1 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

4.9 Överdoser

Det finns inget kliniskt syndrom relaterat till akut överdosering av kortikosteroider. Det har endast sällan rapporterats om överdosering av kortikosteroider som har orsakat akut toxicitet och/eller dödsfall. Ingen specifik antidot finns tillgänglig vid överdosering. Därför bör patienten ges konventionell behandling som stöder vitala funktioner och symptomatisk behandling. Metylprednisolon är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk, glukokortikoider, ATC-kod: H02AB04.

Metylprednisolon verkar som övriga glukokortikosteroider genom att binda sig till cytoplasmas steroidreceptorer. Steroidreceptorkomplexet som bildats flyttas till cellkärnan där det binder sig till DNA:t och reglerar på detta sätt transkriptionen av flera gener och vidare proteinsyntesen. Glukokortikoider inhiberar syntesen av flera proteiner. De minskar produktionen av t.ex. cytokiner som är viktiga för immun- och inflammatoriska systemet samt produktionen av enzymer som är viktiga för destruktiva processer i leder. Den ökade syntesen av vissa proteiner, som t.ex. lipokortin, har också en betydande verkan för de neuroendokrina effekterna av glukokortikoider. Till följd av dessa komplexa verkningsmekanismer försvagas immunsvaret och inflammatoriska svaret.

Glukokortikoider inklusive metylprednisolon dämpar eller inhiberar immun- eller inflammatoriska svaret som orsakas av flera olika stimuli, såsom mekaniska, kemiska, infektiösa eller immunologiska faktorer och strålning. Effekten av glukokortikoider är alltså huvudsakligen palliativ.

Metylprednisolon är en stark steroid som lindrar inflammation. Dess antiinflammatoriska effekt är mycket mer potent än den antiinflammatoriska effekten av prednisolon, och det orsakar mindre natrium- och vätskeretention än prednisolon.

Potensen av den relativa effekten av intravenös metylprednisolon är minst fyra gånger större jämfört med hydrokortison och beräknat enligt minskningen av antalet eosinofiler. Samma gäller för potensen av den relativa effekten av oral metylprednisolon och hydrokortison.

Glukokortikoider minskar utsöndringen av ACTH, produktionen av endogent kortison och orsakar vid långtidsbehandling binjurebarksatrofi och -insufficiens. Glukokortikoider har också en effekt på metabolismen av kolhydrater, kalcium, D-vitamin, proteiner och lipider.

De metabola effekterna utsätter i sin tur patienter som använder metylprednisolon för hyperglykemi, osteoporos, muskelatrofi och dyslipidemi. Beroende på den breda verkningsprofilen har glukokortikoider också en effekt på blodtrycket samt humöret och beteendet.

Metylprednisolon har endast en svag mineralkortikoideffekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för metylprednisolon är linjär och oberoende av administrationsvägen.

Absorption

Metylprednisolonacetat hydrolyseras snabbt till metylprednisolon som absorberas från leder till blodet under ungefär en veckas tid, och från muskler till blodet under 2–3 veckors tid.

Absorptionsgraden av obundet metylprednisolon konstaterades vara lika stor vid intravenös och intramuskulär administration och signifikant större än vid oral administrering av metylprednisolon i form av oral lösning och tabletter.

Distribution

Metylprednisolon distribueras i stor utsträckning i vävnader, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i människans bröstmjolk. Ungefär 77 % av metylprednisolonet binds till plasmans proteiner hos människan.

Metabolism

Metylprednisolon metaboliseras till inaktiva metaboliter i människans lever. Metabolismen i levern sker huvudsakligen via CYP3A4-enzymet.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för elimineringen av metylprednisolon är 1,8–5,2 timmar. Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,4 ml/kg och dess totala clearance är ca 5–6 ml/min/kg. Halveringstiden av den antiinflammatoriska effekten är 18–36 timmar. Ungefär 5 % utsöndras oförändrat i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I konventionella studier som berör säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering där läkemedlet gavs intravenöst, intraperitonealt, subkutant, intramuskulärt eller oralt till möss, råttor, kaniner och hundar, konstaterades inga oförväntade risker.

Kortikosteroider har orsakat gom- och läppspalt i djurförsök.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Povidon
Bensylalkohol
Makrogol 3000
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

En öppnad förpackning håller 28 dygn i rumstemperatur (15–25 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C). Får ej frysas. Ljuskänsligt, förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Silikoniserad injektionsflaska, glas, typ I, klar, gummipropp; 1 ml och 5 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar gällande destruktion.

Övriga instruktioner: Omskakas homogent före användning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9408

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 december 1986
Datum för den senaste förnyelsen: 12 december 2001

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.7.2020