

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DEPO-MEDROL 40 mg/ml injektioneste, suspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 40 mg metyyliprednisoloniasetaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natriumkloridi 8,7 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

*Valmisteen kuvaus:* Valkoinen, maitomainen suspensio.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Lihakseen

Pitkäaikaista systeemistä hoitoa vaativiin tiloihin, kuten *um pierityshäiriöihin*, joissa hoitoa ei voida antaa suun kautta: esimerkiksi primaarinen tai sekundaarinen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta (ensisijaislääkkeitä ovat hydrokortisoni tai kortisoni; synteettisiä analogeja voidaan käyttää yhdessä mineralokortikoidien kanssa, jos mahdollista; pikkulapsille mineralokortikoidilisä on erityisen tärkeä); *reumataudit*; *kollageenitaudit* (kuten systeeminen lupus erythematosus); *iho-sairaudet*; *allergiset sairaudet*, kuten astma ja yliherkkyysoireet; *silmäsairaudet*; *maha-suolikanavan sairaudet* (kuten haavainen paksusuolitulehdus); *hengityselinsairaudet*; *verisairaudet*; *neoplasmat*; *turvotustilat*; diureesin tai proteiurian remission aikaansaamiseksi nefroottisessa oireyhtymässä ilman uremiaa ja/tai idiopaattisessa tai lupus erythematosuksesta johtuvassa turvotustilassa; *muut sairaudet* (kuten hermosto- tai sydänlihasoireinen trikinosi).

Nivelonteloon tai pehmytkudokseen (myös niveltä ympäröivään kudokseen ja limapussin sisään)  
(ks. kohta 4.4)

Arthroosisyndromi; nivelreuma; posttraumaattinen arthroosi. Akuutti ja subakuutti bursiitti; akuutti kihtiartiitti; epikondyliitti; akuutti epäspesifinen tenosynoviitti.

##### Leesioihin

Keloidit; paikalliset hypertrofiset, infiltroivat tai tulehtuneet leesiot, kuten punajäkälä (*lichen planus*), psoriaasiläiskät, *granuloma anulare* (renasgranulooma), *lichen simplex chronicus* (neurodermatiitti), ihopunahukka (*lupus erythematosus discooides*), diabetekseen liittyvä *necrobiosis lipoidica*, pölvikaljuus.

Depo-Medrol voi auttaa myös kystisten kasvainten, kalvojänteiden tai jänteiden (ganglioiden) hoidossa.

##### Peräsuoleen

Haavainen paksusuolitulehdus.

## 4.2 Annostus ja antotapa

**Valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimonsisäisenä injektiona eikä infuusiona.**

Mahdollisten fysikaalisten yhteensopimattomuuksien vuoksi steriiliä Depo-Medrol-injektionestettä (metyyliprednisoloniasetaatti) ei saa laimentaa eikä sekoittaa muihin liuoksiin.

Parenteraaliset valmisteet tulisi tarkistaa hiukkas- ja värimuutosten varalta silmämääräisesti ennen käyttöä, jos liuos ja sisäpakkaus sen vain mahdollistavat. Ravistettava hyvin ennen käyttöä.

### **Käyttö paikallisen vaikutuksen aikaansaamiseksi**

Depo-Medrol-hoito ei poista tavanomaisten hoitotoimenpiteiden tarvetta. Vaikka Depo-Medrol lievittää oireita, se ei missään tapauksessa paranna tulehduksen syytä eikä vaikuta siihen.

### Niveleen

*Nivelreuma ja artroosi.* Niveleen annettava lääkeannos riippuu nivelen koosta ja tilan vaikeusasteesta (4–80 mg = 0,1–2 ml). Kroonisissa tapauksissa injektio voidaan toistaa yhden, viiden tai useamman viikon välein ensimmäisen injektion vaikutuksen mukaan.

Seuraavan taulukon annokset ovat ohjeellisia:

**Taulukko 1: Ohjeelliset annostukset**

Nivelen koko	Esimerkki	Annos
Suuret nivelet	polvet, nilkat, hartiat	20–80 mg (0,5–2 ml)
Keskisuuret nivelet	kyynärpäät, ranteet	10–40 mg (0,25–1 ml)
Pikkunivelet	metakarpofalangeaali-, interfalangeaali-, sternoklavikulaari-, akromioklavikulaarinivelet	4–10 mg (0,1–0,25 ml)

*Injektion anto:* Ennen nivelinjeksiota tulisi perehtyä hoidettavan nivelen anatomiaan. Täydellisen anti-inflammatorisen vaikutuksen saavuttamiseksi on tärkeää, että injektio annetaan nivelonteloon.

Käytä samanlaista aseptista tekniikkaa kuin selkäydinpunktiossa. Työnnä 20–24 gaugen steriili neula (kuivassa ruiskussa) nopealla liikkeellä nivelonteloon. Tässä voi käyttää prokaiinia. Varmista, että neula on saavuttanut nivelen aspiroimalla muutama nivelvoidetippa. Pistokohta kussakin nivelessä määräytyy sen mukaan, missä nivelontelo on lähimpänä ihonpintaa ja missä ei juurikaan ole suuria suonia tai hermoja. Kun neula on paikoillaan, irrota aspiraatoruisku ja kiinnitä sen tilalle ruisku, joka sisältää halutun määrän Depo-Medrolia. Varmista, että neula on edelleen nivelontelossa aspiroimalla nivelvoidetta hieman uudestaan. Injektion jälkeen voi injektionesteen sekoittumista nivelvoiteeseen edistää liikuttamalla niveltä varovasti pari kertaa. Peitä pistokohta pienellä steriilitaitoksella.

Injektion voi antaa polvi-, nilkka-, ranne-, kyynärpää-, olkapää-, sormi-, varvas- ja lonkkaniveliin. Koska lonkkanivelen saavuttaminen on joskus vaikeaa, on noudatettava varovaisuutta, ettei injektioneula osu lonkan alueen suuriin verisuoniin.

Nivelinjektioon eivät sovellu anatomisesti saavuttamattomissa olevat nivelet, kuten selkärangan nivelet ja sakroiliaalinivelet, joissa ei ole nivelonteloa. Yleisin syy hoidon epäonnistumiseen on se, ettei nivelonteloa saavuteta. Injektiosta niveltä ympäröivään kudokseen on vain vähän tai ei lainkaan hyötyä. Jos onnistuneesta injektiosta (varmistettu nivelnesteeseen aspiraatiolla) huolimatta hoito epäonnistuu, ovat uusintainjektiot yleensä hyödyttömiä.

Paikallinen hoito ei muuta perustaudin kulkua. Siksi potilasta tulisi aina mahdollisuuksien mukaan hoitaa monipuolisesti, esimerkiksi fysioterapian ja ortopedisen korjausleikkauksen avulla. Niveleen annetun kortikosteroidihoidon jälkeen tulisi välttää oireenmukaisesti hoidettujen nivelten yllirasittamista. Muuten nivelen tila voi huonontua, ja steroidihoidosta on ollut enemmän haittaa kuin hyötyä.

Epästabiileja niveliä ei saa hoitaa injektioilla. Toistuvat niveleen annettavat injektiot saattavat joissakin tapauksissa aiheuttaa nivelen epästabiliutta. Röntgenseurantaa suositellaan valikoiduissa tapauksissa tilan pahenemisen varalta.

Jos potilaalle annetaan ennen Depo-Medrol-injektiota paikallispuudutus, on puudutusaineen tuotetietoihin tutustuttava huolellisesti ja noudatettava kaikkia varotoimia.

*Bursiitti, ganglioniitti, tendiniitti, epikondyliitti.* Tendiniitin ja tenosynoviitin kaltaisten tilojen hoidossa on oltava erityisen huolellinen ihon aseptiikassa ja injisoitava injektioneste mieluummin jännekalvoon kuin itse jänteeseen. Jänne- ja limapussivammojen hoitoon tarvittava annos on hoidettavan tilan mukaan 4–30 mg (0,1–0,75 ml). Uusiutuviissa kroonisissa tiloissa voidaan tarvita uusintainjektioita.

#### Ihon sisään

*Injektiot paikallisen vaikutuksen saamiseksi dermatologisissa tiloissa.*

Leesio puhdistetaan sopivalla antiseptisellä aineella, esimerkiksi 70-prosenttisellä alkoholilla. Leesion injisoidaan 20–60 mg (0,5–1,5 ml) injektionestettä. Jos leesio on suuri, 20–40 mg:n (0,5–1 ml:n) annokset on ehkä annettava useana paikallisena injektiona.

#### Annostus systeemisen vaikutuksen aikaansaamiseksi

##### Lihakseen

Lihakseen annettava annos määräytyy hoidettavan tilan mukaan. Jos vaikutuksen halutaan kestävän pitkään, viikkoannos saadaan kertomalla suun kautta annettava vuorokausiannos seitsemällä ja antamalla se kertainjektiona lihakseen. Annos määräytyy yksilöllisesti sairauden vaikeusasteen ja potilaan hoitovasteen perusteella. Pikkulapsilla käytetään suositeltua pienempää annostusta, mutta annos määräytyy sairauden vaikeusasteen eikä niinkään iän tai painon mukaan.

*Androgenitaalisyndrooma:* 40 mg:n (1 ml) kertainjektio lihakseen joka toinen viikko saattaa riittää.

*Nivelreuma:* Ylläpito-hoidossa 40–120 mg (1–3 ml) lihakseen viikottain.

*Iholeesiot:* Potilaille, joiden iholeesioiden hoidossa on hyötyä systeemisestä kortikoidihoidosta, 40–120 mg (1–3 ml) metyyliprednisoloniasetaattia lihakseen viikon välein 1–4 viikon ajan.

*Akuutti vaikea dermatiitti:* 80–120 mg (2–3 ml) kerta-annoksena saattaa lievittää tilaa 8–12 tunnin kuluessa.

*Krooninen kosketusdermatiitti:* Injektio 5–10 päivän välein saattaa olla tarpeen.

*Seborrooinen dermatiitti:* 80 mg (2 ml) viikossa saattaa riittää tilan hallitsemiseksi.

*Astma:* 80–120 mg:n (2–3 ml) injektio lihakseen saattaa lievittää kohtausta 6–48 tunnissa, ja vaikutus saattaa kestää useista päivistä kahteen viikkoon.

Jos hoidettavaan tilaan liittyy stressin oireita, annosta on suurennettava. Jos tarvitaan nopea maksimaalinen hormonivaikutus, potilaalle annetaan hyvin liukenevaa metyyliprednisoloninatriumsuksinaattia laskimoon.

##### Peräsuoleen

40–120 mg (1–3 ml) Depo-Medrolia retentioperäruiskeena tai jatkuvana tippainfuusiona 3–7 kertaa viikossa vähintään kahden viikon ajan on osoittautunut käyttökelpoiseksi myös joidenkin haavaista paksusuolitulehdistä sairastavien hoidossa. Monilla tila saadaan hallintaan antamalla 40 mg (1 ml) Depo-Medrolia 30–300 ml:ssa vettä paksusuolen limakalvon tulehtuneisuusasteen mukaan. Muita käyviä hoitokeinoja tulee käyttää tarpeen mukaan.

### 4.3 Vasta-aiheet

Metyyliprednisolonasetaatti on vasta-aiheista:

- potilaille, joilla on systeeminen sieni-infektio
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- intratekaalisesti annosteltuna
- epiduraalisesti annosteltuna
- laskimoon annosteltuna.

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä valmiste on tarkoitettu vain kerta-antoon. Kun tarvittava annos on annettu, on mahdollisesti jäljelle jäänyt injektioneeste hävitettävä.

*Seuraavat lisävarotoimet liittyvät parenteraalisiin kortikosteroideihin:*

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

Nivelneeste on ehdottomasti tutkittava septisen prosessin 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 niveleen ei pidä injisoida steroideja.

Kortikosteroideja ei pidä injisoida epästabieleihin niveliin.

Aseptinen tekniikka on välttämätön infektioiden ja kontaminaation välttämiseksi.

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

#### **Immunosuppressiiviset vaikutukset/infektioalttius**

Kortikosteroidit voivat lisätä alttiutta saada infektio, peittää tulehduksen oireita, ja uusia infektioita voi ilmetä niiden käytön aikana. Kortikosteroidit saattavat heikentää potilaan vastustuskykyä ja vaikeuttaa infektioiden paikantamista. Minkä tahansa taudinaiheuttajan (viruksen, bakteerin, sienen, alkueläimen tai madon) aiheuttaman infektion esiintyminen missä tahansa elimistössä voi olla yhteydessä kortikosteroidien käyttöön joko yksinään tai yhdistettynä muihin immunosuppressiivisiin aineisiin, jotka vaikuttavat sellulaariseen tai humoraaliseen immunitettiin tai neutrofiilien toimintaan. Tällaiset infektiot voivat olla lieviä mutta saattavat olla myös vakavia, jopa kuolemaanjohtavia. Suurten kortikosteroidiannosten käyttö lisää tulehduksellisten komplikaatioiden esiintymistiheyttä. Akuuteissa infektioiden Depo-Medrolia ei saa antaa nivelonteloon, limapussiin tai jänteeseen paikallisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

Immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä käyttävät potilaat ovat alttiimpia infektioille kuin terveet henkilöt. Esimerkiksi vesirokko tai tuhkarokko voivat olla vakavia tai jopa kuolemaanjohtavia sairauksia kortikosteroideja käyttäville lapsille tai aikuisille, joita ei ole suojattu näitä tauteja vastaan.

Potilaalle, joka saa kortikosteroideja immunosuppressiivisina annoksina, ei saa antaa eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. Tällaiselle potilaalle voi antaa tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, mutta hänen vasteensa tämänkaltaisille rokotteille saattaa olla heikentynyt. Tarvittavan immunisaation voi antaa potilaille, jotka saavat kortikosteroideja ei-immunosuppressiivisina annoksina.

Kortikosteroideja saa käyttää aktiivisessa tuberkuloosissa vain niille potilaille, jotka sairastavat fulminanttia tai disseminoitunutta tuberkuloosia ja jotka saavat kortikosteroidia samanaikaisesti sopivan tuberkuloosilääkityksen kanssa.

Jos kortikosteroideja on annettava potilaalle, jolla on latentti tuberkuloosi tai tuberkuliinireaktiivisuutta, häntä on seurattava huolellisesti, koska sairaus saattaa aktivoitua. Pitkäaikaisessa kortikosteroidihoidossa tällaiselle potilaalle tulisi antaa profylaktista kemoterapiaa.

Kortikosteroidihoitoa saavilla potilailla on raportoitu Kaposin sarkoomaa. Kortikosteroidihoidon lopettaminen saattaa johtaa kliiniseen remission.

Kortikosteroidien merkitys septisessä sokissa on ollut kiistanalainen ja ensimmäisissä tutkimuksissa onkin raportoitu sekä suotuisia että haitallisia vaikutuksia. Myöhemmin on ehdotettu, että kortikosteroidilisä olisi hyödyllinen todetussa septisessä sokissa, johon liittyy lisämunuaisten vajaatoiminta. Niiden rutiinikäyttöä septisessä sokissa ei kuitenkaan suositella. Systemaattinen katsaus ei tukenut suurilla kortikosteroidiannoksilla annettua lyhytaikaista hoitoa. Meta-analyysit ja katsaus kuitenkin esittävät, että pidemmät hoitokuurit (5–11 vuorokautta) matalilla kortikosteroidiannoksilla voivat vähentää etenkin vasopressoririippuvaisesta septisestä sokista kärsivien potilaiden kuolleisuutta.

### **Vaikutukset immuunijärjestelmään**

Allergisia reaktioita saattaa esiintyä. Koska joillakin kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla on joskus harvoin ilmennyt ihoreaktioita ja anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, ennen kortikosteroidin antoa on huolehdittava asianmukaisista varotoimenpiteistä etenkin sellaisille potilaille, joilla on todettu jokin lääkeaineallergia.

### **Vaikutukset umpieritykseen**

Jos potilas altistuu poikkeuksellisen suurelle stressille kortikosteroidihoidon aikana, hänelle voidaan antaa tavallista suurempi annos nopeavaikutteista kortikosteroidia ennen stressaavaa tilannetta, sen aikana ja sen jälkeen.

Kortikosteroidien farmakologisten annosten pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin suppressiota (sekundaarista lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa). Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan aste ja kesto vaihtelevat potilaskohtaisesti ja niihin vaikuttavat annos, annostelutiheys, antoajankohta ja glukokortikoidihoidon pituus. Tätä vaikutusta voidaan minimoida käyttämällä vuoropäivähoitoa.

Myös kuolemaan johtavaa akuuttia lisämunuaisten vajaatoimintaa voi ilmetä, jos glukokortikoidihoito lopetetaan äkillisesti. Lääkeaineen aiheuttama lisämunuaiskuoren vajaatoiminta on pyrittävä minimoimaan pienentämällä annosta asteittain. Tämän tyyppinen suhteellinen vajaatoiminta saattaa jatkua kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi potilaalle on aloitettava hormonihoido uudelleen, jos hänellä on kyseisen hoidon lopettamisjakson aikana stressitilanteita.

Steroideihin liittyvä ”vieroitusoireyhtymä”, joka ei ilmeisesti liity lisämunuaiskuoren vajaatoimintaan, voi ilmetä keskeytettäessä glukokortikoidien käyttö äkillisesti. Tämän oireyhtymän oireita ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, letargia, päänsärky, kuume, nivelkipu, hilseily, lihaskipu, painonlasku ja/tai hypotensio. Näiden vaikutusten on ajateltu johtuvan enemmänkin äkillisistä muutoksista glukokortikoidien pitoisuudessa kuin matalista veren kortikosteroiditasoista.

Koska glukokortikoidit voivat aiheuttaa tai pahentaa Cushingin oireyhtymää, niiden käyttöä on vältettävä Cushingin tautia sairastavilla potilailla.

Kortikosteroidien vaikutus on tavallista voimakkaampi hypotyreoosia sairastavilla potilailla.

Kilpirauhasen liikatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla on metyyliprednisolonista aiheutuva hypokaleemia, voi esiintyä tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta.

Tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta on epäiltävä, jos metyyliprednisolonihoitoa

saavalla potilaalla on lihasheikkouden oireita tai löydöksiä, etenkin jos potilaalla on kilpirauhasen liikatoiminta.

Tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta epäiltäessä on välittömästi aloitettava veren kaliumpitoisuuden seuranta ja annettava asianmukaista hoitoa veren kaliumpitoisuuden palauttamiseksi normaalille tasolle.

### **Aineenvaihdunta ja ravitse mus**

Kortikosteroidit, mukaan lukien metyyliiprednisoloni, voivat kohottaa glukoosipitoisuutta veressä, pahentaa diabetesta ja altistaa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavat potilaat diabetekselle.

### **Psyykkiset häiriöt**

Kortikostereoidien käytön yhteydessä saattaa esiintyä psyykkisiä häiriöitä, kuten euforiaa, unettomuutta, mielialan vaihteluita, persoonallisuuden muutoksia, syvää masennusta tai selviä psykoottisia oireita. Tila saattaa kortikosteroidilääkityksen aikana pahentua potilailla, jotka ovat tunne-elämältään tasapainottomia tai joilla on psykoositaipumus.

Systeemisiä steroideja käytettäessä voi ilmetä mahdollisesti vakavia psyykkisiä haittavaikutuksia. Oireet alkavat tyypillisesti muutaman päivän tai viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Suurin osa reaktioista paranee joko annosta pienentämällä tai lopettamalla hoito, vaikkakin spesifistä hoitoa voidaan tarvita. Psyykkisiä vaikutuksia on raportoitu lopetettaessa kortikosteroidien käyttö. Niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa. Potilaita ja/tai heidän hoitajiaan on kannustettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos potilaalle kehittyä psyykkisiä oireita, erityisesti epäiltäessä masentuneisuutta tai itsemurha-ajatuksia. Potilaiden ja/tai heidän hoitajiensa on oltava tietoisia mahdollisista psyykkisistä vaikutuksista, joita voi ilmetä systeemisten steroidien annosta vähennettäessä tai heti näiden käytön lopettamisen jälkeen.

### **Vaikutukset hermostoon**

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on ollut kourituskohtauksia.

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on myasthenia gravis (katso myös myopatiaa koskevat tiedot ”Luusto ja lihasvaikutukset” -kohdassa).

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

### **Vaikutukset silmiin**

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. Sentraalinen seroosi korioretinopatia voi johtaa verkkokalvon irtaumaan.

Kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa posteriorisen subkapsulaarisen kaihin ja tumakaihin (erityisesti lapsille), silmän ulospullistumisen tai silmänpaineen kohoamisen, joka voi johtaa glaukoomaan ja siitä mahdollisesti johtuvaan näköhermon vaurioon. Silmän sekundaariset sieni- ja virusinfektiot voivat lisääntyä glukokortikoideja saavilla potilailla.

Varovaisuutta on noudatettava, kun kortikosteroideja käytetään silmän herpes simplex -infektion yhteydessä, koska sarveiskalvo voi perforoitua.

### **Vaikutukset sydämeen**

Käytettäessä suuria glukokortikoidiannoksia ja pitkiä hoitjaksoja glukokortikoidien aiheuttamat kardiovaskulaariset haittavaikutukset, kuten dyslipidemia ja korkea verenpaine, saattavat altistaa ne potilaat, joilla on todettu sydän- ja verisuonitapahtumiin liittyviä riskitekijöitä, myös muille kardiovaskulaarisille vaikutuksille. Siksi kortikosteroideja on käytettävä harkitusti näille potilaille ja

tällöin on kiinnitettävä huomiota erityisesti riskitekijöihin ja tarvittaessa valvottava sydämen toimintaa.

Systeemisiä kortikosteroideja pitäisi käyttää varoen ja vain välttämättömissä tapauksissa, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

### **Vaikutukset verisuonistoon**

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

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on korkea verenpaine.

### **Vaikutukset ruoansulatuskanavaan**

Suuret kortikosteroidiannokset saattavat aiheuttaa akuutin haimatulehduksen.

Yhtenevää käsitystä siitä, aiheuttavatko juuri kortikosteroidit peptisiä haavoja hoidon aikana, ei ole. Glukokortikoidihoito saattaa kuitenkin peittää peptisen haavan oireet, jolloin perforaatio tai verenvuoto voivat ilmetä ilman huomattavaa kipua. Glukokortikoidihoito saattaa peittää peritoniitin tai muita ruoansulatuskanavanhäiriöihin, kuten maha-suolikanavan puhkeamaan, tukokseen tai haimatulehdukseen, liittyviä oireita ja merkkejä. Yhdistelmähoitossa ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa maha-suolikanavan haavojen kehittymisriski on suurentunut.

Kortikosteroideja pitäisi käyttää varoen, jos on olemassa uhkaavan perforaation, paiseen tai muun pyogeenisen infektion vaara potilaalla, jolla on epäspesifinen haavainen paksusuolitulehdus. Varovaisuutta pitää noudattaa myös, jos potilaalla on divertikuliitti, tuore suolianastomoosi tai aktiivinen tai latentti peptinen haava, kun steroideja käytetään yksinään tai täydentävänä hoitona.

### **Vaikutukset maksaan ja sappeen**

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, kuten akuutti maksatulehdus tai maksaentsyymipitoisuuksien nousu, voi johtua syklistesti laskimoon annetusta metyyliprednisolonista (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 potilaan asianmukainen seuranta on tarpeen.

### **Luusto- ja lihasvaikutukset**

Suurten kortikosteroidiannosten käytön yhteydessä on kuvattu akuuttia myopatiaa. Sitä esiintyy useimmiten potilailla, joilla on häiriötä neuromuskulaarisessa transmissiossa (esim. myasthenia gravis), ja potilailla, jotka saavat samaan aikaan antikolinergihoidoa, kuten neuromuskulaarisia salpaajia (esim. pankuronia). Tämä akuutti myopatia on tyypiltään yleistynyt, se voi kohdistua silmä- tai hengitysilijaksiin ja johtaa jopa neliraajahalvaukseen. Kreatiini-kinaasiarvot voivat suurentua. Kliininen paraneminen tai toipuminen voi kestää viikoista vuosiin.

Pitkäaikaisen suuriannoksisen glukokortikoidihoidon yleinen, mutta harvoin tunnistettu, haittavaikutus on luukato.

### **Munuais- ja virtsatiehäiriöt**

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on systeeminen skleroosi, sillä kortikosteroidien, myös metyyliprednisolonin, käytön yhteydessä on havaittu skleroderman munuaiskriisin yleistymistä.

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

### **Tutkimukset**

Keskisuuret ja suuret hydrokortisoni- ja kortisoniannokset saattavat nostaa verenpainetta, lisätä suolan ja veden retentiota ja kaliumin eritystä. Nämä vaikutukset ovat harvinaisia synteettisillä johdoksilla ja

ilmenevät vain suurilla annoksilla. Suolan käyttöä on ehkä rajoitettava ja kaliumia lisäävä ruokavalioon. Kaikki kortikosteroidit lisäävät kalsiumin eritystä.

### **Vammat ja myrkytykset**

Systeemisiä kortikosteroideja ei pidä käyttää traumaattisen aivovaurion hoitoon.

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

### **Muuta tietoa**

Glukokortikoidihoidon komplikaatiot riippuvat annoksen suuruudesta ja hoidon kestosta. Haitat ja hyödyt on arvioitava käytettävän annoksen ja hoidon keston suhteen tapauskohtaisesti ja harkittava, annetaanko potilaalle päivittäistä vai jaksottaista hoitoa.

Yhteiskäytön CYP3A: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 (ks. kohta 4.5).

Asetyyilisalisyylihappoa (Aspirin) ja ei-steroidaalisia anti-inflammatorisia lääkkeitä (NSAID) pitää käyttää varoen yhdessä kortikosteroidien kanssa.

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.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa tuumorilyysioireyhtymää (TLS) on raportoitu syöpää (mukaan lukien hematologiset syövät ja kiinteät kasvaimet) sairastavilla potilailla käytettäessä systeemisiä kortikosteroideja joko pelkästään tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa. Potilaita, joilla on suuri tuumorilyysioireyhtymän riski (kuten potilailla, joilla on nopeakasvuisia kasvaimia tai suuri kasvaintaakka tai jotka ovat herkkiä sytostaattisille aineille), on seurattava tarkasti ja ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin.

### ***Pediatriiset potilaat***

Pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavien imeväisten/lasten kasvua ja kehitystä on seurattava tarkoin. Pitkäaikainen, päivittäinen, annoksiin jaettu glukokortikoidihoito saattaa jarruttaa lapsen kasvua. Siksi tällainen hoito pitää rajoittaa vain vakaviin tapauksiin.

Pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavilla imeväisillä ja lapsilla on erityinen kohonneen kallonsisäisen paineen riski.

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa haimatulehdusta lapsille.

### ***Seuraavat lisävarotoimet liittyvät Depo-Medrol-suspensioon:***

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.

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 atrofian riskin.



Depo-Medrolin antotavat on kuvailtu kohdassa 4.2; sitä ei saa antaa muulla tavalla. On tärkeää noudattaa asianmukaista tekniikkaa ja varmistua siitä, että lääke päätyy kohteeseensa.

Vakavia haittoja on raportoitu käytettäessä intratekaalista/epiduraalista antotapaa (ks. kohta 4.8). On varmistuttava siitä, ettei injektio osu suoneen.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Metyyliprednisoloni on sytokromi P450 -entsyymien (CYP) substraatti, joka metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien avulla. CYP3A4 on aikuisen ihmisen maksassa runsaimmin esiintyvän CYP-alaperheen tärkein entsyymi. Se katalysoi steroidien 6-beetahydroksylaatiota, joka on sekä endogeenisten että synteettisten kortikosteroidien välttämätön ensimmäinen metaboliavaihe. Myös monet muut aineet ovat CYP3A4:n substraatteja ja näistä osan (myös toisten lääkeaineiden) on osoitettu muuttavan glukokortikoidien metaboliaa indusoimalla tai estämällä CYP3A4-entsyymiä (Taulukko 2).

CYP3A4:n estäjät: CYP3A4:n aktiivisuutta estävät lääkeaineet yleensä vähentävät maksapuhdistumaa ja nostavat CYP3A4:n substraatteina toimivien lääkeaineiden, kuten metyyli prednisolonin, pitoisuutta veressä. Käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4:n estäjää metyyli prednisolonin annosta voidaan joutua titraamaan steroideihin liittyvän toksisuuden välttämiseksi (Taulukko 2).

CYP3A4:n indusoidijat: CYP3A4:n aktiivisuutta indusoivat lääkeaineet yleensä lisäävät maksapuhdistumaa, jolloin CYP3A4:n substraatteina toimivien lääkeaineiden pitoisuus veressä laskee. CYP3A4:n indusoidijien samanaikainen käyttö voi vaatia metyyli prednisolonin annostuksen lisäämistä toivotun hoitovasteen saavuttamiseksi (Taulukko 2).

CYP3A4:n substraatit: Käytettäessä myös toista CYP3A4:n substraattia tämä voi vaikuttaa metyyli prednisolonin maksapuhdistumaan, jolloin annostusta on muutettava tämän mukaisesti. On mahdollista, että jommankumman lääkeaineen käyttöön yksinään liittyvien haittatapahtumien todennäköisyys voi lisääntyä yhteiskäytön aikana (Taulukko 2).

Muut kuin CYP3A4-välitteiset vaikutukset: Metyyli prednisolonin käyttöön liittyvät muut yhteisvaikutukset ja vaikutukset on esitetty jäljempänä olevassa taulukossa 2.

#### **Taulukko 2. Metyyli prednisolonin ja muiden lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät tärkeät yhteisvaikutukset/vaikutukset**

<b>Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine</b>	<b>Yhteisvaikutus/Vaikutus</b>
Bakteerilääke - isoniatsidi	CYP3A4:n estäjä. Lisäksi metyyli prednisolonilla on potentiaalinen kiihdyttävä vaikutus isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.
Antibiootti, tuberkuloosilääke - rifampisiini	CYP3A4:n indusoiija
Antikoagulantit (oraaliset)	Metyyliprednisolonin vaikutus suun kautta otettaviin antikoagulantteihin vaihtelee. Antikoagulanttien ja kortikosteroidien samanaikaisessa annossa on raportoitu sekä lisääntyneitä että vähentyneitä antikoagulanttivaikutuksia. Siksi verenhytymisarvoja on tarkkailtava, jotta toivottu antikoagulanttivaikutus saataisiin säilytettyä.
Kouristuksia estävät lääkkeet - karbamatsepiini	CYP3A4:n indusoiija (ja substraatti)
Kouristuksia estävät lääkkeet	

<b>Lääkeaineen luokka tai tyyppi</b> - lääkeaine tai muu aine	<b>Yhteisvaikutus/Vaikutus</b>
- fenobarbitaali - fenytoiini	CYP3A4:n indusojat
Antikolinergit - hermo-lihasjohtumista lamaavat aineet	Kortikosteroidit voivat muuttaa antikolinergien vaikutusta. 1) Akuuttia myopatiaa on raportoitu, kun samanaikaisesti on käytetty suuria annoksia kortikosteroideja ja antikolinergeja, kuten hermo-lihasjohtumisen lamaavia lääkkeitä (ks. lisätietoja kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset, alaotsikon Luusto ja lihakset alta). 2) Kortikosteroideja käyttävillä potilailla on raportoitu pankuronin ja vekuronin hermo-lihasliitosjohtumisen eston antagonismia. Tämä yhteisvaikutus on odotettavissa, kun käytetään mitä tahansa kilpailevasti hermo-lihasjohtumista lamaavaa ainetta.
Antikoliinesterasit	Steroidit voivat vähentää antikoliiniesteraasien vaikutusta myasthenia gravis -tapauksissa.
Diabeteslääkkeet	Koska kortikosteroidit voivat nostaa veren sokeripitoisuutta, diabeteslääkkeiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Pahoinvointilääkkeet - aprepitantti - fosaprepitantti	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Sienilääkkeet - itrakonatsoli - ketokonatsoli	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Viruslääkkeet - HIV-proteaasinestäjät	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit) 1) Proteaasinestäjät, esim. indinaviiri ja ritonaviiri, voivat suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa. 2) Kortikosteroidit voivat indusoida HIV-proteaasinestäjien metaboliaa, mikä voi johtaa plasman pitoisuuksien pienenemiseen.
Farmakokinetiikan tehostajat - kobisistaatti	CYP3A4:n estäjät
Aromataasientsyymien estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidi-indusoitu adrenaalin esto voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia.
Kalsiuminestäjät - diltiatseemi	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Ehkäisyvalmisteet (oraaliset) - etinyyliestradioli/ noretisteroni	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Greippimehu	CYP3A4:n estäjä
Immuunivastetta vähentävät lääkkeet - siklosporiini	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti) 1) Kun siklosporiinia ja metyyliprednisolonia käytetään samanaikaisesti näiden keskinäinen metabolia estyy, jolloin jommankumman tai molempien lääkkeiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta. Siksi haittavaikutukset, joita näillä lääkkeineillä esiintyy yksinään, voivat tulla herkemmin esiin yhteiskäytössä. 2) Metyyliprednisolonin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on raportoitu kouristuksia.
Immuunivastetta vähentävät lääkkeet - syklofosfamidi	CYP3A4:n substraatit

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
- takrolimuusi	
Makrolidibakteerilääkkeet - klaritromysiini - erytromysiini	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Makrolidibakteerilääkkeet - troleandomysiini	CYP3A4:n estäjä
Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID) - Aspirin (asetyyლისალიყილიჰაპო) suurina annoksina	1) Kun kortikosteroideja käytetään ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, gastrointestinaalisten verenvuotojen ja haavaumien riski voi kasvaa. 2) Metyyliprednisoloni voi lisätä suurina annoksina käytetyn asetyyლისალიყილიჰაპონ puhdistumaa, mikä voi johtaa seerumin salisylaattipitoisuuden pienenemiseen. Metyyliprednisolonihoidon keskeyttäminen voi johtaa seerumin salisylaattipitoisuuden kasvuun, mikä saattaa lisätä salisylaattitoksisuuden riskiä.
Kaliumia kuluttavat aineet	Kun kortikosteroideja annetaan samanaikaisesti kaliumia kuluttavien aineiden (kuten diureetit) kanssa, on potilaita seurattava tarkasti hypokalemian kehittymisen vuoksi. Myöskin kortikosteroidien ja amfoterisiini B:n, ksanteenin tai beeta-2-agonistien samanaikainen käyttö lisää hypokalemian riskiä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisyys

Kortikosteroidien on eläinkokeissa osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

##### Raskaus

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että tiineelle naaraalle annetut suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa sikiön epämuodostumia. Kortikosteroidien annon raskaana oleville naisille ei kuitenkaan ole todettu aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia. Koska metyyliiprednisoloniasetaatilla ei ole tehty riittäviä lisääntymistutkimuksia ihmisellä, tätä lääkevalmistetta pitää käyttää raskauden aikana vain huolellisen äitiin ja sikiöön kohdistuvan hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

Kortikosteroidit läpäisevät istukan. Yhdessä retrospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin kortikosteroideja saavien äitien lapsilla lisääntynyttä alhaista syntymäpainoa. Alhaisen syntymäpainon riski ihmisellä näyttää olevan annosriippuvainen ja riskiä voidaan pienentää alentamalla kortikosteroidiannosta

Lapsia, joiden äiti on saanut huomattavia kortikosteroidimääriä raskausaikana, tulisi tarkkailla huolellisesti ja heidät olisi tutkittava lisämunuaisen vajaatoiminnan poissulkemiseksi, vaikka lisämunuaisen vajaatoiminta on harvinaista lapsilla, jotka ovat altistuneet kohdussaoloaikana kortikosteroideille.

Vastasyntyneillä, joiden äidit ovat saaneet pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa raskauden aikana, on havaittu kaihia.

Kortikosteroidien vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

##### Imetys

Kortikosteroidit kulkeutuvat äidinmaitoon.

Äidinmaitoon erittyneet kortikosteroidit voivat estää imetettävien vauvojen kasvua ja häiritä endogeenista glukokortikoidien tuotantoa. Tätä lääkevalmistetta pitää käyttää imetyksen aikana vain huolellisen äitiin ja imeväiseen kohdistuvan hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kortikosteroidien vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole systemaattisesti tutkittu. Sellaiset haittavaikutukset kuten heitehuimaus, huimaus, näköhäiriöt ja väsymys ovat mahdollisia kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos näitä ilmenee, potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Lääkkeen haittavaikutuksella tarkoitetaan lääkkeen aiheuttamaa tahatonta ja haitallista vaikutusta. Myyntiluvan haltija on määrittänyt jäljempänä esitetyt Depo-Medrol -valmisteen haittavaikutukset esiintymistiheydeltään tuntemattomaksi. Yliherkkyysoireita saattaa esiintyä hoidon alussa. Vakavia infektioita, mukaan lukien opportunistisia infektioita, voi myös esiintyä kortikosteroidihoidon aikana. Muita haittavaikutuksia, kuten feokromosytoomaan liittyviä kriisejä, kouristuksia, patologisia ja selkärangan kompressiomurtumia, peptistä haavaa (joka voi perforoitua tai vuotaa verta), jännerepeämää, psyykkisiä ja psykoottisia häiriöitä, Cushingin tautia muistuttavia tiloja, heikentynyttä glukosin sietokykyä, steroideihin liittyvää vieroitusoireyhtymää, hypertensiota, myopatiaa, silmänsisäisen paineen nousua, kaihia, ihottumaa, nesterententtiota, vatsakipua, pahoinvointia, päänsärkyä ja heitehuimausta, voi esiintyä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu vasta-aiheisen intratekaalisen/epiduraalisen antoreitin yhteydessä: lukinkalvotulehdus, maha-suolikanavan toiminnallinen häiriö/virtsarakon toimintahäiriö, päänsärky, aivokalvontulehdus, parapareesi/paraplegia, kouristuskohtaukset, tuntohäiriöt.

Haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmittäin. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta.

**Taulukko 3: Haittavaikutukset elinjärjestelmien mukaisesti luokiteltuina**

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Haittavaikutukset Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<b><i>Infektiot</i></b>	Opportunistinen infektio, infektio, peritoniitti <sup>#</sup> , infektiot antopaikassa
<b><i>Veri ja imukudos</i></b>	Leukosytoosi
<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>	Lääkeyliherkkyysoireet, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
<b><i>Umpieritys</i></b>	Cushingin tautia muistuttava tila, hypotalamus-aivolisäkelisämunaaisakselin suppressio, steroideihin liittyvä vieroitusoireyhtymä
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i></b>	Metabolinen asidoosi, natriumretentio, nesterententio, hypokaleeminen alkalooosi, dyslipidemia, heikentynyt glukosin sietokyky, insuliiniin (tai diabeetikoilla suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) tarpeen lisääntyminen, lipomatoosi, ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painon nousuun)
<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>	Affektiiviset häiriöt (mukaan lukien masentuneisuus, euforinen mieliala, mielialan vaihtelut, psyykinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset), psykoottiset häiriöt (mukaan lukien mania, harhaluulot, hallusinaatiot ja skitsofrenia), mielenterveyden häiriö, persoonallisuuden muutos, sekavuustila ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut, epänormaali käytös, unettomuus, ärtyvyys
<b><i>Hermosto</i></b>	Epiduraalinen lipomatoosi, kallonsisäisen paineen kohoaminen (johon liittyy papilledema [hyvälaatuinen kallonsisäisen paineen nousu]), kouristuskohtaukset, amnesia, kognitiivinen häiriö, heitehuimaus, päänsärky

<b>Silmät</b>	Korioretinopatia, sokeutuminen <sup>†</sup> , kaihi, glaukooma, silmien ulospullistuminen, näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Kiertohuimaus
<b>Sydän</b>	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (sille alttiilla potilailla)
<b>Verisuonisto</b>	Tromboottiset tapahtumat, hypertensio, hypotensio, punoitus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Keuhkoembolia, hikka
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Peptinen haava (joka voi perforoitua ja vuotaa verta), suolen perforaatio, mahalaukun verenvuoto, haimatulehdus, haavainen ruokatorvitulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsan turpoaminen, vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi
<b>Maksa ja sappi</b>	Maksatulehdus, maksaentsyymipitoisuuksien nousu (esim. suurentuneet alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvot)
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Angioedeema, hirsutismi, petekia, mustelmat, ihon atrofia, eryteema, liihakiloilu, ihon arpjuovat, ihottuma, kutina, urtikaria, akne, ihon hyperpigmentaatio, ihon hypopigmentaatio
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Lihashyökkös, lihaskipu, myopatia, lihasatrofia, osteoporoosi, osteonekroosi, patologiset murtumat, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, kasvun hidastuminen, injektion jälkeinen kipu (nivelen sisäisten injektioiden, perinivel- ja jännetuppi-injektioiden jälkeen)*
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Feokromosytoomaan liittyvä kriisi, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Kuukautiskierron epäsäännöllisyys
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Steriili abskessi, huonontunut haavojen paraneminen, perifeerinen edeema, väsymys, huonovointisuus, ihoreaktiot antopaikassa
<b>Tutkimukset</b>	Kohonnut silmänpaine, heikentynyt hiilihydraattitoleranssi, kaliumin määrän lasku veressä, kalsiumin määrän lisääntyminen virtsassa, suurentuneet veren alkalisen fosfaatin arvot, veren urean lisääntyminen, ihotestireaktioiden heikkeneminen*
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	Selkärangan kompressiomurtuma, jännerepeämä

<sup>†</sup> Harvoja sokeutumistapauksia, jotka liittyvät kasvojen ja pään alueen intralesionaaliseen hoitoon.

\* Ei MedDRAn mukainen termi.

# Peritoniitti voi olla ensisijainen ilmenemisoire tai merkki ruoansulatuselimistön häiriöstä kuten maha-suolikanavan puhkeamasta, tukoksesta tai haimatulehduksesta (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kortikosteroidien yliannostuksesta johtuvat akuuttia toksisuutta ja/tai kuolemantapauksia koskevat raportit ovat harvinaisia. Erityistä vastalääkettä ei ole käytettävissä yliannostustapauksissa, vaan tällöin on annettava tavanomaista elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista hoitoa.

Metyylijprednisoloni voidaan dialysoida.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** metyylijprednisoloni, **ATC-koodi:** H02AB04

Metyylijprednisoloni on voimakas anti-inflammatorinen steroidi. Sen anti-inflammatorinen vaikutus on prednisolonia voimakkaampi ja se aiheuttaa prednisolonia vähemmän natriumin ja veden retentiota.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Depo-Medrol injektionesteen farmakokinetiikkaa on määritetty yhdessä in-house-tutkimuksessa, jossa 8 vapaaehtoiselle tutkittavalle annettiin 40 mg:n kerta-annos lihakseen. Keskimääräinen enimmäispitoisuus plasmassa oli  $14,8 \pm 8,6$  ng/ml, keskimääräinen aika enimmäispitoisuuden saavuttamiseen oli  $7,25 \pm 1,04$  tuntia ja keskimääräinen AUC oli  $1354,2 \pm 424,1$  ng/ml  $\times$  h (päivät 1–21).

#### Jakautuminen

Metyylijprednisoloni jakautuu laajasti kudoksiin, läpäisee veri-aivoesteen ja erittyy äidinmaitoon. Sen ilmeinen jakautumistilavuus on noin 1,4 l/kg. Metyylijprednisolonin sitoutumisaste plasman proteiineihin ihmisillä on noin 77 %.

#### Biotransformaatio

Ihmisellä metyylijprednisoloni metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista merkittävimmät ovat 20-alfa-hydroksimetyylijprednisoloni ja 20-beeta-hydroksimetyylijprednisoloni. Metabolia maksassa tapahtuu pääasiassa CYP3A4-entsyymien avulla (CYP3A4-välitteisen metaboliaan liittyvät yhteisvaikutukset, ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Kuten monet CYP3A4:n substraatit, metyylijprednisoloni voi olla myös ATP:tä sitovan kasettikuljettajan (ABC-kuljettajan) p-glykoproteiinin substraatti. Tällä voi olla merkitystä jakautumisessa kudoksiin ja yhteisvaikutuksessa muiden lääkeaineiden kanssa.

#### Eliminaatio

Metyylijprednisolonin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika vaihtelee 1,8 tunnista 5,2 tuntiin ja sen kokonaispuhdistuma on noin 5–6 ml/min/kg.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella ei todettu odottamattomia vaaroja. Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa todetut toksisuudet ovat sellaisia, joita on odotettavissa eksogeenisille lisämunaiskuoren steroideille tapahtuvan jatkuvan altistuksen jälkeen.

#### Karsinogeenisuus

Metyylijprednisolonia ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu jyrsijöillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Vaihtelevia tuloksia on saatu muilla glukokortikoideilla, joiden

karsinogeenisuutta on testattu hiirillä ja rotilla. Julkaistun aineiston mukaan samantyyppiset juomaveteen lisätyt glukokortikoidit, kuten budenosidi, prednisoloni ja triamsinoloniasetonidi, voivat kuitenkin lisätä maksa-adenooman ja -karsinooman esiintymistiheyttä urosrotilla. Nämä tuumorigeeniset vaikutukset ilmaantuivat tyyppisiä klinisiä annoksia pienemmillä annoksilla (mg/m<sup>2</sup>).

#### Mutageenisuus

Metyyliprednisolonin genotoksisuutta ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu.

Metyyliprednisolonisulfonaatilla, joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyli-prednisoloni, ei kuitenkaan ollut mutageenista vaikutusta metabolisesti aktivoituna tai ilman aktivaatiota *Salmonella typhimurium*-kantoihin (250–2 000 mikrog/malja). Mutageenista vaikutusta ei ilmennyt myöskään nisäkässolujen geenimutaatiotutkimuksessa, jossa käytettiin kiinanhamsterin munasarjasoluja (2 000–10 000 mikrog/ml). Metyyliprednisolonisuleptanaatti ei aiheuttanut ohjelmoimatonta DNA-synteesiä rotan primaarimaksasoluissa annoksilla 5–1 000 mikrog/ml. Katsaus julkaistusta aineistosta viittaa lisäksi siihen, että prednisolonin farnesylaatilla (PNF), joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyli-prednisoloni, ei ollut mutageenista vaikutusta metabolisesti aktivoituna tai ilman aktivaatiota *Salmonella typhimurium*- eikä *Escherichia coli*-kantoihin (312–5 000 mikrog/malja). Kiinanhamsterin fibroblastisolulinjassa PNF tuotti lievän nousun kromosomipoikkeamien esiintyvyydessä korkeimmalla testatulla pitoisuudella (metabolisesti aktivoituna, 1 500 mikrog/ml).

#### Lisääntymistoksisuus

Kortikosteroidien on osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä rotilla. Urosrotille annettiin ihonalaisena injektiona kortikosteronia kerran päivässä annoksilla 0, 10 ja 25 mg/kg/vrk 6 viikon ajan, minkä jälkeen ne paritettiin naaraiden kanssa, jotka eivät olleet saaneet kortikosteronia. Korkeinta annosta pienennettiin 15. päivän jälkeen 20 mg:aan/kg/vrk. Tutkimuksessa havaittiin parittelutulppien pienenemistä, joka saattoi olla seurausta lisäsukurauhasen alentuneesta painosta. Implantoituneiden ja elävien sikiöiden määrä väheni.

Kortikosteroidien on osoitettu olevan teratogeenisia monille lajeille, kun niitä on annettu ihmisen annosta vastaavia määriä. Eläinten lisääntymistutkimuksissa glukokortikoidien, kuten metyyli-prednisolonin, on osoitettu lisäävän epämuodostumia (suulakihalkiota, luuston epämuodostumia), alkio- ja sikiökuolleisuutta (esim. lisääntyneet resorptiot) ja sikiön kasvun hidastumista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Makrogoli 3350  
Natriumkloridi  
Myristyyli- $\gamma$ -pikoliinikloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Mahdollisten fysikaalisten yhteensopimattomuuksien vuoksi steriiliä Depo-Medrol-injektionestettä (metyyliprednisoloniasetaatti) ei saa laimentaa eikä sekoittaa muihin liuoksiin.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (pakkauskoot)**

Lasinen injektiopullo: 1 ml ja 2 ml.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmistetta ei saa käyttää kestoajan päätyttyä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

4491

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.2.1967*  
*Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007*

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.10.2024



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

DEPO-MEDROL 40 mg/ml injektionsvätska, suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 40 mg metylprednisolonacetat.

Hjälpämne med känd effekt: natriumklorid 8,7 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension

*Läkemedlets utseende:* Vit, mjölkaktig suspension.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Intramuskulär användning

Tillstånd som kräver långvarig systemisk behandling, såsom *endokrina störningar*, då oral behandling inte kan ges, t.ex. primär eller binjurebarksinsufficiens (primära läkemedel är hydrokortison eller kortison; syntetiska analoger kan ges i kombination med mineralkortikoider, om möjligt; mineralkortikoidtillägg är speciellt viktigt för små barn); *reumatiska sjukdomar, kollagensjukdomar* (såsom systemisk lupus erythematosus); *hudsjukdomar; allergiska sjukdomar*, såsom astma och överkänslighetsreaktioner; *ögonsjukdomar; sjukdomar i magtarmkanalen* (såsom ulcerös kolit); *respiratoriska sjukdomar; blodsjukdomar; neoplasier; tillstånd med ödem*; för att åstadkomma diures eller remission av proteinuri vid nefrotiskt syndrom utan uremi och/eller vid idiopatiskt ödem eller ödem orsakat av lupus erythematosus; *övriga sjukdomar* (såsom trikinos med nervsymtom eller myokardiella symtom).

##### I ledhålan eller mjukdelarna (inklusive periartikulär och intrabursal administrering)

(se avsnitt 4.4)

Artros med synovit; reumatoid artrit; posttraumatisk artros. Akut och subakut bursit; akut giktartrit; epikondylit; akut ospecificerad tenosynovit.

##### I lesioner

Keloider; lokala hypertrofa lesioner med infiltration eller inflammation som *lichen planus*, psoriasisfläckar, *granuloma anulare* (ringformat granulom), *lichen simplex chronicus* (neurodermatit), kutan lupus erythematosus (*lupus erythematosus discoides*), *necrobiosis lipoidica* i anknytning till diabetes, *alopecia areata*.

Depo-Medrol kan också vara till nytta vid behandling av cystiska tumörer, aponeuroser eller senor (ganglier).

##### Rektal användning

Ulcerös kolit.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Produkten är inte avsedd för intravenös injektion eller infusion.

Pga. eventuella fysikaliska inkompatibiliteter får steril Depo-Medrol (metylprednisolonacetat) inte spädas eller blandas med andra lösningar.

Parenterala produkter ska inspekteras visuellt före användning med avseende på partiklar och missfärgning, om detta är möjligt med tanke på lösningen och innerförpackningen. Omskakas väl före användning.

### Användning för att uppnå lokal effekt

Behandling med Depo-Medrol ersätter inte behovet av vanliga behandlingsåtgärder. Även om Depo-Medrol ger symtomlindring, tar det inte på något vis bort eller påverkar orsaken till inflammationen.

### Intra-artikulär användning

*Reumatoid artrit och artros.* Den intra-artikulära dosen beror på ledens storlek och tillståndets svårighetsgrad (4–80 mg = 0,1–2 ml). Vid kroniska fall kan injektionen upprepas med en, fem eller flera veckors mellanrum beroende på svaret på den första injektionen.

Doseringen i följande tabell är riktgivande:

**Tabell 1: Riktgivande doser**

Ledens storlek	Exempel	Dos
Stora leder	knän, fotleder, skuldror	20–80 mg (0,5–2 ml)
Mellanstora leder	armbågar, handleder	10–40 mg (0,25–1 ml)
Små leder	metakarpofalangeal-, interfalangeal-, sternoklavikular-, akromioklavikularleder	4–10 mg (0,1–0,25 ml)

*Administrering av injektionen:* Innan intra-artikulär administrering behövs anatomikunskap om leden som ska behandlas. För att uppnå fullständig antiinflammatorisk effekt är det viktigt att injektionen ges i ledhålan.

Använd liknande aseptisk teknik som vid lumbalpunktion. Tryck en steril 20–24 gauge nål (i en torr spruta) med en snabb rörelse i ledhålan. Prokain kan användas i detta skede. Säkerställ att nålen har nått leden genom att aspirera några droppar synovialvätska. Injektionsstället för varje led bestäms utgående från stället var ledhålan ligger närmast huden och där det finns knappt några stora kärl eller nerver. Då nålen är på plats, avlägsna aspirationssprutan och fäst en spruta med önskad mängd Depo-Medrol. Säkerställ att nålen fortsättningsvis är i ledhålan genom att på nytt aspirera en liten mängd synovialvätska. Efter injektionen kan blandningen av injektionsvätska med synovialvätska främjas genom försiktig rörelse av leden fram och tillbaka ett par gånger. Täck injektionsstället med en liten steril kompress.

Injektionen kan också ges i knä-, fot-, hand-, armbågs-, axel-, finger-, tå- och höftleder. Eftersom höftleden ibland är svår att nå, krävs stor försiktighet för att injektionsnålen inte ska träffa de stora blodkärlen i höftregionen.

Anatomiskt onåbara leder utan ledhåla, såsom ryggradens leder och sacroiliacaleder, är inte lämpliga för en ledinjektion. Den vanligaste orsaken för misslyckad behandling är att ledhålan inte nås. Periartikulär injektion är till liten eller ingen nytta. Om behandlingen trots lyckad injektion (bekräftad med aspiration av synovialvätska) misslyckas, är upprepade injektioner vanligtvis onödiga.

Lokalbehandling påverkar inte förloppet av grundsjukdomen. Därför ska patienten alltid, om möjligt, behandlas mångsidigt, t.ex. med fysioterapi eller ortopedisk korrigeringsoperation.

Efter kortikosteroidbehandling av leden ska överbelastning av leder som behandlats enligt symtom undvikas. Annars kan ledens tillstånd försämrats och då har steroidbehandling varit till mer skada än nytta.

Instabila leder får inte behandlas med injektioner. Upprepade intra-artikulära injektioner kan i vissa fall orsaka instabilitet i leden. Röntgenuppföljning rekommenderas i specifika fall med tanke på försämring av tillståndet.

Om patienten före injektion med Depo-Medrol ges lokalbedövning, ska produktinformationen för bedövningsmedlet noggrant gås igenom och samtliga försiktighetsåtgärder följas.

*Bursit, ganglit, tendinit, epikondylit.* Vid behandling av tillstånd som tendinit och tenosynovit krävs särskilt noggrann aseptik beträffande huden och injektionsvätska ska hellre injiceras i senhinnan än i senan. Den nödvändiga dosen vid behandling av skador i senor och bursa är 4–30 mg (0,1–0,75 ml) beroende på tillståndet som behandlas. Vid upprepade kroniska tillstånd kan upprepade injektioner behövas.

#### Intradermal användning

*Injektioner för att uppnå lokal effekt vid dermatologiska tillstånd.*

Lesionen rengörs med ett lämpligt antiseptikum, t.ex. 70 % alkohol. 20–60 mg (0,5–1,5 ml) injektionsvätska injiceras i lesionen. Om lesionen är stor behövs eventuellt doser om 20–40 mg (0,5–1 ml) ges som flera lokala injektioner.

#### Dosering för att uppnå systemisk effekt

##### Intramuskulär användning

Den intramuskulära dosen bestäms utgående från tillståndet som behandlas. Om långvarig effekt önskas, fås veckodosen genom att multiplicera den orala dygnsdosen med sju och denna dos injiceras som intramuskulär enkeldos. Dosen bestäms individuellt enligt sjukdomens svårighetsgrad och patientens respons. Hos små barn används lägre dos än den rekommenderade men dosen bestäms snarare enligt sjukdomens svårighetsgrad än enligt ålder eller vikt.

*Adrenogenitalt syndrom:* En enkelinjektion om 40 mg (1 ml) varannan vecka intramuskulärt kan vara tillräckligt.

*Reumatoid artrit:* Vid underhållsbehandling 40–120 mg (1–3 ml) varje vecka intramuskulärt.

*Hudlesioner:* För patienter som har nytta av systemiska kortikosteroider vid behandling av hudlesioner ges 40–120 mg (1–3 ml) metylprednisolonacetat intramuskulärt under 1–4 veckor.

*Akut svår dermatit:* 80–120 mg (2–3 ml) som enkeldos kan ge symtomlindring inom 8–12 timmar.

*Kronisk kontaktdermatit:* En injektion med 5–10 dagars mellanrum kan behövas.

*Seborroisk dermatit:* 80 mg (2 ml) per vecka kan räcka för symptomkontroll.

*Astma:* En intramuskulär injektion om 80–120 mg (2–3 ml) kan lindra en astmaattack inom 6–48 timmar och denna effekt kan kvarstå från flera dagar till två veckor.

Om stresssymtom hör samman med tillståndet som ska behandlas, behövs en större dos. Om snabb maximal hormonell effekt behövs ska metylprednisolonnatriumsuccinat med hög löslighet ges intravenöst.

##### Rektal användning

40–120 mg (1–3 ml) Depo-Medrol som retentionslavemang eller kontinuerlig droppinfusion 3–7 gånger per vecka i minst två veckor har visat sig vara fungerande behandling för vissa patienter med

ulcerös kolit. Hos många patienter kan tillståndet kontrolleras genom administrering av 40 mg (1 ml) Depo-Medrol i 30–300 ml vatten beroende på hur inflammerad tjocktarmens slemhinna är. Andra lämpliga behandlingar ska användas vid behov.

#### 4.3 Kontraindikationer

Metylprednisolonacetat är kontraindicerat:

- hos patienter med systemisk svampinfektion
- hos patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- vid intratekal användning
- vid epidural användning
- vid intravenös användning.

Patienter som får immunsuppressiva doser av kortikosteroider får inte ges levande eller försvagade vacciner.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Denna produkt är endast avsedd engångsadministrering. Efter administrering av dosen ska eventuellt överbliven injektionsvätska kasseras.

*Följande ytterligare försiktighetsåtgärder i samband med parenterala kortikosteroider:*

Kortikosteroidinjektion i ledhålan kan ha både systemiska och lokala effekter.

Synovialvätskan måste undersökas för att utesluta en septisk process.

Klart tilltagande smärta och lokal svullnad, begränsad rörlighet i leden, feber och illamående tyder på septisk artrit. Om sepsis konstateras ska adekvat antimikrobiell behandling sättas in.

Steroider ska inte injiceras i en inflammerad led.

Kortikosteroider ska inte injiceras i instabila leder.

Aseptisk teknik är nödvändig för att undvika infektioner och kontamination.

Vid intramuskulär användning ska den längre absorptionstiden beaktas.

#### **Immunsuppressiva effekter/benägenhet för infektioner**

Kortikosteroider kan öka benägenheten för infektioner, dölja infektionssymtom och nya infektioner kan förekomma under användningen. Kortikosteroider kan orsaka nedsatt immunförsvar och försvåra lokaliseringen av infektioner. En infektion var som helst i kroppen orsakad av vilken patogen som helst (virus, bakterie, svamp, protozo eller mask) kan höra samman med användningen av kortikosteroider antingen som monoterapi eller i kombination med andra immunsuppressiva medel som påverkar den cellulära eller humoral immuniteten eller neutrofilernas funktion. Sådana infektioner kan vara lindriga men också allvarliga och t.o.m. ha dödlig utgång. Användning av höga doser av kortikosteroider ökar frekvensen av inflammatoriska komplikationer.

Vid akuta infektioner får Depo-Medrol inte ges i ledhålan, bursan eller senan för att uppnå lokal effekt.

Patienter som använder immunsuppressiva läkemedel är mer benägna att få infektioner än friska personer. T.ex. vattkoppor eller mässling kan vara allvarliga, t.o.m. dödliga, sjukdomar för barn eller ungdomar som använder kortikosteroider om de inte är skyddade mot dessa sjukdomar.

Patienter som får kortikosteroider med immunsuppressiva doser får inte ges levande eller försvagade vacciner. Dessa patienter kan ges avdödade eller inaktiverade vacciner men patientens respons på

sådana vacciner kan vara nedsatt. Erforderlig immunisering kan ges till patienter som får kortikosteroider med icke-immunsuppressiva doser.

Kortikosteroider får användas vid aktiv tuberkulos endast om patienten har fulminant eller disseminerad tuberkulos och samtidigt får kortikosteroider i kombination med lämpligt tuberkulosläkemedel.

Om en patient med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet behöver ges kortikosteroider, krävs noggrann uppföljning eftersom sjukdomen kan aktiveras. Vid långvarig kortikosteroidbehandling ska en sådan patient ges profylaktisk kemoterapi.

Hos patienter som får kortikosteroidbehandling har rapporterats Kaposis sarkom. Utsättning av kortikosteroidbehandling kan leda till klinisk remission.

Det råder ingen enighet om betydelsen av kortikosteroider vid septisk chock och i de första studierna ha både positiva och negativa effekter rapporterats. Senare har det föreslagits att kortikoidtillägg skulle vara nyttigt vid fastställd septisk chock med nedsatt binjurefunktion. Rutinmässig användning vid septisk chock rekommenderas emellertid inte. En systematisk översikt gav inte stöd för kortvarig behandling med höga kortikosteroiddoser. Metaanalyser och översikten föreslår dock att längre behandlingsskurer (5–11 dygn) med låga kortikosteroiddoser kan minska dödligheten, särskilt hos patienter med vasopressorberoende septisk chock.

### **Effekter på immunsystemet**

Allergiska reaktioner kan förekomma. Eftersom vissa patienter som fått kortikosteroidbehandling i sällsynta fall har fått hudreaktioner och anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ska adekvata försiktighetsåtgärder vidtas innan administrering av kortikosteroid, framför allt hos patienter med fastställd läkemedelsallergi.

### **Effekter på endokrina systemet**

Om patienten utsätts för avvikande stor stress under behandlingen med kortikosteroider kan en snabbverkande kortikosteroid ges i högre dos än vanligt före, under och efter den stressfyllda situationen.

Långvarig användning av farmakologiska kortikosteroiddoser kan orsaka suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln (sekundär binjurebarksinsufficiens). Graden och varaktigheten av binjurebarksinsufficiens varierar från patient till patient och påverkas av dosen, doseringsfrekvensen, tidpunkten för administrering och glukokortikoidbehandlingens längd. Denna effekt kan minimeras genom behandling varannan dag.

Även akut nedsatt binjurefunktion, t.o.m. med dödlig utgång, kan förekomma vid plötslig utsättning av glukokortikoidbehandling. Binjurebarksinsufficiens som läkemedlet orsakar ska minimeras genom gradvis minskning av dosen. Denna typ av relativ nedsatt funktion kan pågå i flera månader efter utsättning av behandling. Därför ska hormonell behandling sättas in på nytt vid stressituationer under denna period.

”Steroidabstinenssyndrom” som troligtvis inte hör samman med binjurebarksinsufficiens kan förekomma vid plötslig utsättning av glukokortikoider. Symtom på detta syndrom är aptitlöshet, illamående, kräkningar, letargi, huvudvärk, feber, artralgi, deskvamation, muskelsmärta, viktnedgång och/eller hypotension. Orsaken bakom dessa effekter antas snarare ligga i plötsliga förändringar i glukokortikoidkoncentrationen än i låga kortikosteroidkoncentrationer i blodet.

Eftersom glukokortikoider kan orsaka eller förvärra Cushings syndrom ska användning av dem undvikas hos patienter med Cushings syndrom.

Effekten av kortikosteroider är kraftigare än vanligt hos patienter med hypotyreos.

Tyreotoxisk periodisk paralys kan inträffa hos patienter med hypertyreos och med metylprednisoloninducerad hypokalemi.

Tyreotoxisk periodisk paralyt ska misstänkas hos patienter som behandlas med metylprednisolon och uppvisar tecken eller symtom på muskelsvaghet, särskilt hos patienter med hypertyreos.

Om tyreotoxisk periodisk paralyt misstänks ska kaliumnivåerna i blodet omedelbart övervakas och hanteras på ett adekvat sätt för att säkerställa att kaliumnivåerna i blodet återgår till det normala.

### **Metabolism och nutrition**

Kortikosteroider, inklusive metylprednisolon, kan höja glukoskoncentrationen i blodet, förvärra diabetes och exponera patienter som får långvarig behandling med kortikosteroider för diabetes.

### **Psyksiska störningar**

I samband med användning av kortikosteroider kan psykiska störningar, såsom eufori, sömnlöshet, humörsvängningar, personlighetsförändringar, svår depression och tydligt psykotiska symtom, förekomma. Tillståndet kan under behandling med kortikosteroider förvärras hos emotionellt instabila patienter eller patienter med psykostens.

Då systemiska steroider används kan eventuellt svåra psykiska biverkningar förekomma. Symtomen börjar vanligtvis några dagar eller veckor efter insättning av behandlingen. Största delen av reaktionerna går över antingen genom en dosminskning eller utsättning av behandlingen, även om specifik behandling kan behövas. Psykiska effekter har rapporterats vid utsättning av kortikosteroider. Frekvensen av dessa är inte känd. Patienter och/eller deras vårdgivare ska uppmanas att kontakta läkare om patienten utvecklar psykiska symtom, särskilt vid misstanke om depression eller självmordstankar. Patienter och/eller deras vårdgivare ska vara medvetna om eventuella psykiska effekter som kan uppkomma vid minskning av dosen av systemiska steroider eller genast efter utsättning av dessa.

### **Effekter på nervsystemet**

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har haft krampanfall.

Kortikosteroider ska också användas med försiktighet om patienten har myasthenia gravis (se även information om myopati i avsnitt "Effekter på muskuloskeletala systemet").

Epidural lipomatos har rapporterats hos patienter som får kortikosteroider, vanligtvis vid långvarig användning med höga doser.

### **Effekter på ögonen**

Vid systemisk eller topikal användning av kortikosteroider kan synstörningar rapporteras. Vid symtom, såsom dimsyn eller andra synstörningar, ska patienten remitteras till ögonläkare för bedömning av eventuella orsaker bakom symtomen. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati, som rapporterats efter systemisk eller topikal användning av kortikosteroider. Central serös korioretinopati kan leda till näthinneavlossning.

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka posterior subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (speciellt hos barn), exoftalmus och förhöjt ögontryck som kan leda till glaukom som eventuellt kan orsaka synnervsskada. Sekundära svamp- och virusinfektioner i ögat kan öka hos patienter som får glukokortikoider.

Försiktighet krävs då kortikosteroider används vid *herpes simplex*-infektion i ögat pga. risken för hornhinneperforation.

### **Effekter på hjärtat**

Då stora glukokortikoiddoser används under lång tid kan kardiovaskulära biverkningar orsakade av glukokortikoider, såsom dyslipidemi och hypertension, predisponera de patienter som har riskfaktorer för hjärt- och kärlhändelser även för andra kardiovaskulära effekter. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos dessa patienter och då ska speciell uppmärksamhet fästas vid riskfaktorer och vid behov ska hjärtfunktionen övervakas.

Systemiska kortikosteroider ska användas med försiktighet och endast då det är nödvändigt om patienten har kongestiv hjärtsvikt.

### **Effekter på blodkärl**

I samband med användning av kortikosteroider har tromboser rapporterats, inklusive venösa tromboembolier. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter med eller med benägenhet för tromboembolisk sjukdom.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har hypertension.

### **Effekter på magtarmkanalen**

Stora kortikosteroiddoser kan leda till akut pankreatit.

Det råder ingen enighet om det är just kortikosteroider som orsakar peptiska ulkus under behandlingen. Behandling med glukokortikoider kan dock dölja symtomen på peptiska ulkus och då kan perforation eller blödning uppstå utan avsevärd smärta. Behandling med glukokortikoider kan dölja tecken och symptom på peritonit eller andra störningar i magtarmkanalen, såsom perforation i magtarmkanalen, ocklusion eller pankreatit. Vid kombinationsbehandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel är risken för utveckling av ulkus i magtarmkanalen förhöjd.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet vid risk för hotande perforation, abscess eller annan pyogen infektion hos patienter som har icke-specifik ulcerös kolit. Försiktighet krävs också om patienten har divertikulit, färsk tarmanastomos eller aktiv eller latent peptiskt ulkus då steroider används som monoterapi eller som adjuvant behandling.

### **Effekter på lever och gallvägar**

Läkemedelsinducerad leverskada, såsom akut hepatit eller ökning av leverenzymerna, kan uppstå efter upprepade doser av intravenöst metylprednisolon (vanligen vid startdos om minst 1 g/dygn). Sällsynta fall av levertoxicitet har rapporterats. Debuten kan dröja flera veckor eller längre. I majoriteten av de rapporterade fallen var biverkningarna reversibla efter utsättning av behandling. Därför krävs adekvat uppföljning av patienten.

### **Effekter på muskuloskeletala systemet**

Vid användning av stora kortikosteroiddoser har akut myopati beskrivits. Det förekommer oftast hos patienter med störningar i den neuromuskulära transmissionen (t.ex. myasthenia gravis) och hos patienter som samtidigt behandlas med antikolinerga medel, såsom neuromuskulära blockerare (t.ex. pankuron). Denna akuta myopati kan vara generaliserad eller riktad till ögon- och andningsmuskler och t.o.m. leda till tetraplegi. Kreatinkinasvärden kan öka. Klinisk förbättring och återhämtning kan ta från flera veckor till år.

Allmän, men sällan identifierad, biverkning av långvarig glukokortikoidbehandling med hög dos är benskörhet.

### **Störningar i njurar och urinvägar**

Försiktighet krävs om patienten har systemisk skleros eftersom ökad frekvens av njurkris vid sklerodermi har observerats vid användning av kortikosteroider, även metylprednisolon.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har nedsatt njurfunktion.

### **Undersökningar**

Medelstora och stora doser av hydrokortison och kortison kan höja blodtrycket, öka salt- och vätskeretention och sekretion av kalium. Dessa effekter är sällsynta med syntetiska derivat och förekommer endast vid höga doser. Saltintaget kan behöva begränsas och kalium läggas till i kosten. Samtliga kortikosteroider ökar sekretionen av kalcium.

### **Skador och förgiftningar**

Systemiska kortikosteroider ska inte användas för behandling av traumatisk hjärnskada. Enligt resultaten på en multicenterstudie ökade mortaliteten under två veckor och 6 månader efter skada hos patienter som fick metylprednisolonnatriumsuccinat jämfört med patienter som fick placebo. Det kausala sambandet med behandling med metylprednisolonnatriumsuccinat har inte påvisats.

### **Övrig information**

Komplikationer av behandling med glukokortikoider beror på dosen och behandlingens längd. Risker och nytta ska övervägas från fall till fall utgående från dos och behandlingens längd och ett beslut måste fattas mellan daglig och intermitterande behandling.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, såsom produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Denna kombination ska undvikas såvida nyttan inte överväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar och då krävs övervakning avseende systemiska kortikosteroidbiverkningar, (se avsnitt 4.5).

Acetylsalicylsyra (Aspirin) och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) ska användas med försiktighet i kombination med kortikosteroider.

Kriser i anknytning till feokromocytom, eventuellt med dödlig utgång, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska inte ges till patienter med misstänkt eller fastställt feokromocytom annat än efter noggrant övervägande av nyttan och riskerna.

Efter marknadsintroduktion har tumörlyssyndrom (TLS) rapporterats hos patienter med maligniteter, inklusive hematologiska maligniteter och solida tumörer, efter användning av systemiska kortikosteroider enbart eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för TLS, såsom patienter med snabbväxande tumörer, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska övervakas noggrant och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

### ***Pediatrisk population***

Tillväxt och utveckling av spädbarn/barn som får långvarig behandling med kortikosteroider ska följas upp noga.

Långvarig, daglig glukokortikoidbehandling som delats på flera doser kan bromsa barnets tillväxt. Därför ska sådan behandling endast ges vid de allvarligaste fallen.

Spädbarn och barn som får långvarig behandling med kortikosteroider har en specifik risk för ökat intrakraniellt tryck.

Stora kortikosteroiddoser kan orsaka pankreatit hos barn.

### ***Följande ytterligare försiktighetsåtgärder i samband med Depo-Medrol:***

Kortikosteroidkristaller dämpar hudens inflammationsreaktioner men kan också leda till cytols och fysikalisk-kemiska förändringar i grundsammansättningen av bindvävnaden. Detta leder ibland till förändringar i hud och/eller subkutan vävnad som kan orsaka gropar i injektionsstället. Graden av förändringen beror på mängden injicerad kortikosteroid. Vävnaderna förnyas vanligtvis fullständigt inom några månader eller efter absorption av samtliga kortikosteroidkristaller.

För att undvika atrofi av hud eller subkutan vävnad ska den rekommenderade dosen inte överstigas. Dosen ska fördelas på lesionsområdet som flera små injektioner, om bara möjligt.

Då injektion ges i en ledhåla eller intramuskulärt ska injektionstekniken vara sådan att injektion eller blödning i huden undviks. Injektion i deltamuskeln ska undvikas eftersom det orsakar en stor atrofisk i subkutan vävnad.

Administreringssätten för Depo-Medrol har beskrivits i avsnitt 4.2. Inga andra administreringssätt är tillåtna. Det är viktigt att adekvat teknik följs och att det säkerställs att läkemedlet nått det avsedda området.



Allvarliga biverkningar har rapporterats vid intratekal/epidural administrering (se avsnitt 4.8). Att injektionen inte träffar ett blodkärl ska säkerställas.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon är ett substrat av cytokrom P450 (CYP) som metaboliseras i huvudsak av enzymet CYP3A4. CYP3A4 är det viktigaste enzymet av CYP-subgruppen som förekommer som rikligast i levern hos vuxna personer. CYP3A4 katalyserar 6-betahydroxylering av steroider, den väsentliga första metabola fasen för både endogena och syntetiska kortikosteroider. Även många andra medel är CYP3A4-substrat och en del av dessa (även andra läkemedel) har visats påverka metabolismen av glukokortikoider genom induktion eller hämning av CYP3A4 (tabell 2).

CYP3A4-hämmare: Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar vanligtvis leverclearance och ökar koncentrationen av läkemedel som fungerar som CYP3A4-substrat i blodet, såsom metylprednisolon. Vid samtidig behandling med en CYP3A4-hämmare kan titrering av metylprednisolondosen behövas för att undvika toxicitet i anknytning till steroider (tabell 2).

CYP3A4-inducerare: Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar vanligtvis leverclearance vilket leder till sänkning av koncentrationen av läkemedel som fungerar som CYP3A4-substrat i blodet. Vid samtidig behandling med en CYP3A4-inducerare kan ökning av metylprednisolondosen behövas för att uppnå önskad respons (tabell 2).

CYP3A4-substrat: Vid samtidig användning av ett annat CYP3A4-substrat kan leverclearance av metylprednisolon påverkas vilket kan kräva dosjustering. Det är möjligt att biverkningar förknippade med användning av någondera läkemedelssubstansen som monoterapi är mer sannolika vid kombinationsbehandling (tabell 2).

Andra effekter som inte medieras via CYP3A4: Andra interaktioner och effekter i anknytning till användning av metylprednisolon presenteras i följande tabell 2.

**Tabell 2: Viktiga interaktioner/effekter vid samtidig användning av metylprednisolon och andra läkemedel**

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annan substans	Interaktion/Effekt
Antibakteriellt läkemedel - isoniazid	CYP3A4-hämmare. Dessutom kan metylprednisolon eventuellt orsaka snabbare acetylering och clearance av isoniazid.
Antibiotikum, tuberkulosläkemedel - rifampicin	CYP3A4-inducerare
Antikoagulantia (orala)	Metylprednisolons effekt på orala antikoagulantia varierar. Vid samtidig administrering av antikoagulantia och kortikosteroider har både ökad och minskad antikoagulantiaeffekt rapporterats. Därför ska blodkoagulationsvärden övervakas för att upprätthålla önskad antikoagulantiaeffekt.
Antikonvulsiva medel - karbamazepin	CYP3A4-inducerare (och -substrat)
Antikonvulsiva medel - fenobarbital - fenytoin	CYP3A4-inducerare
Antikolinerga medel - medel som dämpar	Kortikosteroider kan påverka effekten av antikolinerga medel.

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annans substans	Interaktion/Effekt
neuromuskulär transmission	1) Akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga doser av kortikosteroider och antikolinerga medel, såsom medel som dämpar neuromuskulär transmission (ytterligare information, se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet, underrubrik Effekter på muskuloskeletala systemet). 2) Antagonism mot neuromuskulär blockad av pankuronium och vekuronium har rapporterats hos patienter som tar kortikosteroider. Denna interaktion kan förväntas då vilket som helst kompetitivt medel som dämpar neuromuskulär transmission används.
Antikolinesteras	Steroider kan minska effekten av antikolinesteras vid myasthenia gravis.
Diabetesläkemedel	Eftersom kortikosteroider kan höja blodsockerkoncentrationen kan dosen av diabetesläkemedel behöva justeras.
Antiemetika - aprepitant - fosaprepitant	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Antimykotikum - itraconazol - ketokonazol	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Virusläkemedel - HIV-proteashämmare	CYP3A4-hämmare (och -substrat) 3) Proteashämmare, t.ex. indinavir och ritonavir, kan öka plasmakoncentrationen av kortikosteroider. 4) Kortikosteroider kan inducera metabolism av HIV-proteashämmare vilket kan leda till minskade plasmakoncentrationer.
Farmakokinetiska förstärkare - kobicistat	CYP3A4-hämmare
Aromatashämmare - aminoglutetimid	Aminoglutetimidinducerad adrenal hämning kan förvärra endokrina förändringar orsakade av glukokortikoidbehandling.
Kalciumhämmare - diltiazem	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Preventivmedel (orala) - etinylestradiol/ noretisteron	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Grapefruktjuice	CYP3A4-hämmare
Immunsuppressiva medel - ciklosporin	CYP3A4-hämmare (och -substrat) 1) Vid samtidig användning av ciklosporin och metylprednisolon hämmas deras ömsesidiga metabolism och då kan plasmakoncentrationen av någotdera eller båda läkemedlen öka. Därför kan biverkningar som förekommer då dessa läkemedel administreras som monoterapi lättare uppstå vid kombinationsbehandling. 2) Kramper har rapporterats vid samtidig användning av metylprednisolon och ciklosporin.
Immunsuppressiva medel - cyklofosfamid - takrolimus	CYP3A4-substrat
Makrolidantibiotika	

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annansubstans	Interaktion/Effekt
- klaritromycin - erytromycin	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Makrolidantibiotika - troleandomycin	CYP3A4-hämmare
Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) - Aspirin (acetylsalicylsyra) vid höga doser	1) Då kortikosteroider används med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel ökar risken för gastrointestinala blödningar och ulkus. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av höga doser av acetylsalicylsyra vilket kan leda till minskad salicylatkoncentration i serum. Avbrytande av behandling med metylprednisolon kan leda till ökad salicylatkoncentration i serum vilket kan öka risken för salicylattoxicitet.
Kaliumsänkande medel	Då kortikosteroider ges samtidigt med kaliumsänkande medel (såsom diuretika) ska patienter övervakas noga avseende utveckling av hypokalemi. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig behandling med amfotericin B, xantener eller beta-2-agonister.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Fertilitet

I djurstudier har kortikosteroider visats orsaka nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

##### Graviditet

Djurstudier har visat att administrering av stora kortikosteroiddoser för dräktiga honor kan orsaka fostermisbildningar. Kortikosteroidbehandling av gravida kvinnor har emellertid inte konstaterats ge upphov till medfödda misbildningar. Eftersom tillräckliga reproduktionstoxikologiska studier avseende metylprednisolonacetat inte har utförts på människa ska detta läkemedel endast användas under graviditet efter noggrann bedömning av nytta-riskbalansen för modern och fostret.

Kortikosteroider passerar placenta. I en retrospektiv studie sågs en ökad incidens av låg födelsevikt hos spädbarn vars mödrar fått kortikosteroider. Hos människa verkar risken för låg födelsevikt vara dosberoende och risken kan minskas genom minskning av kortikosteroiddosen.

Barn vars mödrar fått avsevärda kortikosteroiddoser under graviditet ska övervakas noga och undersökas för att utesluta nedsatt binjurfunktion, även om nedsatt binjurfunktion är sällsynt hos barn som exponerats för kortikosteroider under graviditet.

Katarakt har konstaterats hos nyfödda vars mödrar fått långvarig kortikosteroidbehandling under graviditet.

Kortikosteroiders effekter på förlossning är inte kända.

##### Amning

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk.

Kortikosteroider som utsöndrats i bröstmjolk kan hämma tillväxten av spädbarn och störa endogen glukokortikoidproduktion. Detta läkemedel får endast användas under amning efter noggrant övervägande av nytta-riskbalansen för modern och spädbarnet.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kortikosteroiders effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts systematiskt. Sådana biverkningar som svindel, yrsel, synstörningar och trötthet är möjliga i samband

med användning av kortikosteroider. Om dessa förekommer ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Med läkemedelsbiverkning menas en oavsiktlig negativ effekt av läkemedlet. Frekvensen av biverkningar nedan är inte känd (definierats av innehavaren för godkännande för försäljning för Depo-Medrol). Överkänslighetsreaktioner kan förekomma i början av behandlingen. Allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, kan förekomma under behandling med kortikosteroider. Andra biverkningar, såsom kriser i anknötning till feokromocytom, kramper, patologiska kompressionsfrakturer och kompressionsfrakturer i ryggraden, peptiskt ulkus (med eventuell perforering och blödning), senruptur, psykiska och psykotiska störningar, tillstånd som liknar Cushings syndrom, nedsatt glukostolerans, steroidabstinenssyndrom, hypertension, myopati, ökat intraokulärt tryck, katarakt, utslag, vätskeretention, buksmärta, illamående, huvudvärk och svindel, kan förekomma.

Följande biverkningar har rapporterats med följande kontraindicerade administreringsvägar: araknoidit, dysfunktionell störning i magtarmkanalen/dysfunktionell störning i urinblåsan, huvudvärk, hjärnhinneinflammation, parapares/paraplegi, krampanfall, parestesier.

Biverkningar presenteras i följande tabell 3 enligt organsystem. Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd.

**Tabell 3: Biverkningar enligt organsystem.**

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<i><b>Infektioner och infestationer</b></i>	Opportunistiska infektioner, infektioner, peritonit <sup>#</sup> , infektioner vid administreringsstället
<i><b>Blodet och lymfsystemet</b></i>	Leukocytos
<i><b>Immunsystemet</b></i>	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
<i><b>Endokrina systemet</b></i>	Tillstånd som liknar Cushings syndrom, suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, steroidabstinenssyndrom
<i><b>Metabolism och nutrition</b></i>	Metabolisk acidosis, natriumretention, vätskeretention, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, nedsatt glukostolerans, ökat insulinbehov (eller hos diabetiker orala diabetesläkemedel), lipomatos, ökad aptit (kan leda till viktuppgång)
<i><b>Psykiska störningar</b></i>	Affektiva störningar (inklusive depression, euforisk sinnesstämning, affektlabilitet, psykiskt beroende och självmordstankar), psykotiska störningar (inklusive mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni), psykiska störningar, personlighetsförändringar, förvirringstillstånd, ångest, humörsvägningar, onormalt beteende, sömnlöshet, irritabilitet
<i><b>Centrala och perifera nervsystemet</b></i>	Epidural lipomatos, ökat intrakraniellt tryck (med papillödem [benign form av ökat intrakraniellt tryck]) krampanfall, amnesi, kognitiv störning, svindel, huvudvärk
<i><b>Ögon</b></i>	Koriorretinopati, synförlust <sup>†</sup> , katarakt, glaukom, exoftalmus, dimsyn (se avsnitt 4.4)
<i><b>Öron och balansorgan</b></i>	Rotatorisk yrsel
<i><b>Hjärtat</b></i>	Kongestiv hjärtsvikt (hos patienter med benägenhet för det)
<i><b>Blodkärl</b></i>	Trombotiska händelser, hypertension, hypotension, rodnad

<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Lungemboli, hicka
<b>Magtarmkanalen</b>	Peptiskt ulkus (med eventuell perforering och blödning), tarmperforation, gastrorragi, pankreatit, ulcerös esofagit, esofagit, svullen mage, buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående
<b>Lever och gallvägar</b>	Hepatit, ökning av leverenzym (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT))
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Angioödem, hirsutism, petekier, blåmärken, hudatrofi, erytem, hyperhidros, strian, utslag, klåda, urtikaria, akne, hyperpigmentering av huden, hypopigmentering av huden
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Muskelsvaghet, myalgi, myopati, muskelatrofi, osteoporos, osteonekros, patologiska frakturer, neuropatisk artropati, artralgi, nedsatt tillväxt, uppblåsande smärta efter injektion (efter intraartikulära, periartikulära injektioner och senskideinjektioner)*
<b>Njurar och urinvägar</b>	Kris i anknytning till feokromocytom, eventuellt med dödlig utgång (se avsnitt 4)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Oregelbunden menstruationscykel
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Steril abscess, försämrad läkning av slemhinnor, perifert ödem, trötthet, illamående, hudreaktioner vid administreringsstället
<b>Undersökningar</b>	Ökat intraokulärt tryck, nedsatt kolhydrattolerans, nedsatt kaliumkoncentration i blodet, ökad kalciumkoncentration i urinen, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, ökad ureakoncentration i blodet, nedsatta hudtestreaktioner*
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	Kompressionsfraktur i ryggraden, senruptur

† Sällsynta fall av synförlust vid behandling av lesioner i ansiktet och huvudet.

\* Ingen MedDRA-term.

# Peritonit kan vara första symtomet eller tecknet för störning i magtarmkanalen, såsom perforation eller ocklusion i magtarmkanalen eller pankreatit (se avsnitt 4.4).

#### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av kortikosteroider är sällsynta. Vid överdosering finns ingen specifik antidot, utan vanlig understödande behandling enligt symtom ska ges.

Metylprednisolon är dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Farmakoterapeutisk grupp:** metylprednisolon, ATC-kod: H02AB04

Metylprednisolon är en potent antiinflammatorisk steroid. Dess antiinflammatoriska effekt är mer potent än hos prednisolon och orsakar natrium- och vätskeretention i mindre grad än prednisolon.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Farmakokinetiken för Depo-Medrol fastställdes i en in-house-studie där en enkeldos om 40 mg gavs intramuskulärt åt 8 frivilliga. Den högsta genomsnittliga plasmakoncentrationen var  $14,8 \pm 8,6$  ng/ml som uppnåddes i genomsnitt efter  $7,25 \pm 1,04$  timmar och AUC var i genomsnitt  $1354,2 \pm 424,1$  ng/ml  $\times$  h (dag 1–21).

#### Distribution

Metylprednisolon distribueras ut i vävnader i stor omfattning, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjolk. Distributionsvolym är cirka 1,4 l/kg. Plasmaproteinbindningen av metylprednisolon är cirka 77 % hos människa.

#### Metabolism

Hos människa metaboliseras metylprednisolon i levern till inaktiva metaboliter, de viktigaste av dem är 20-alfa-hydroximetylprednisolon och 20-beta-hydroximetylprednisolon.

Metabolismen i levern sker i huvudsak via CYP3A4. (För interaktioner baserade på CYP3A4-medierad metabolism, se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Som många CYP3A4-substrat kan metylprednisolon fungera som substrat för den ATP-bindande ABC-bäraren p-glykoprotein. Detta kan vara av betydelse för distributionen i vävnader och interaktioner med andra läkemedel.

#### Eliminering

Halveringstiden för eliminering av metylprednisolon är 1,8–5,2 timmar och total clearance är cirka 5–6 ml/min/kg.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några oväntade risker. Toxicitet som konstaterats i studier med upprepad dosering är sådan som kan förväntas efter kontinuerlig exponering för exogena binjurebarkssteroider.

#### Karcinogenicitet

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt i karcinogenicitetsstudier på gnagare. Varierande resultat har erhållits med andra glukokortikoider då karcinogenicitet har testats på möss och råttor. Enligt publicerade data kan liknande glukokortikoider i dricksvatten, såsom budesonid, prednisolon och triamcinolonacetonid, öka frekvensen för leveradenom och -karcinom hos hanråttor. Dessa tumörigena effekter förekom vid mindre doser ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) än de typiska kliniska doserna.

#### Mutagenicitet

Gentoxicitet av metylprednisolon har inte utvärderats formellt. Metylprednisolonsulfonat som strukturellt liknar metylprednisolon hade emellertid ingen mutagen effekt med eller utan metabol aktivering på stammar av *Salmonella typhimurium* (250–2 000 mikrogram/skål). Ingen mutagen effekt förekom heller i genmutationsstudier med däggdjursceller då ovarieceller (2 000–10 000 mikrog/ml) från kinesisk hamster användes. Metylprednisolonsuleptanat orsakade ingen oprogrammerad DNA-syntes i primära leverceller från råttor vid doser om 5–1 000 mikrog/ml. En genomgång av publicerade data pekar dessutom på att prednisolons farnesylylat (PNF) som strukturellt liknar

metylprednisolon inte hade någon mutagen effekt med eller utan metabol aktivering på stammar av *Salmonella typhimurium* eller *Escherichia coli* (312–5 000 mikrogram/skål). I fibroblastcellinje från kinesisk hamster orsakade PNF en liten ökning i frekvensen för kromosomavvikelser vid högsta testade koncentration (med metabol aktivering, 1 500 mikrogram/ml).

#### Reproduktionstoxicitet

Kortikosteroider har visats orsaka nedsatt fertilitet hos råttor. Hanråttor fick kortikosteron vid doser om 0, 10 och 25 mg/kg/dygn genom subkutan injektion en gång dagligen i 6 veckor och parade sig sedan med obehandlade honor. Den högsta dosen minskades till 20 mg/kg/dygn efter dag 15. Mindre parningspluggar observerades vilket kan ha varit sekundärt till minskad vikt på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster minskade.

Kortikosteroider har visats vara teratogena hos många arter när de ges i doser motsvarande den humana dosen. I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider, såsom metylprednisolon, visat sig öka förekomsten av missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar), embryo-/fosterdödlighet (t.ex. ökning av resorptioner) och intrauterin tillväxthämning.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Makrogol 3350  
Natriumklorid  
Myristyl- $\gamma$ -pikolinklorid  
Vatten för injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Pga. eventuella fysikaliska inkompatibiliteter får steril Depo-Medrol (metylprednisolonacetat) inte spädas eller blandas med andra lösningar.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av glas: 1 ml och 2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Produkten ska inte användas efter att hållbarhetstiden gått ut. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

4491

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

*Datum för det första godkännandet: 8.2.1967*

*Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007*

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.10.2024