

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MEDROL 4 mg tabletti
MEDROL 16 mg tabletti
MEDROL 32 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 4 mg, 16 mg tai 32 mg metyyliiprednisolonia.

Apuaineet, joiden vaikutukset tunnetaan: Laktoosimonohydraatti, sakkaroosi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteiden kuvaukset

4 mg tabletti: Valkoinen, puolikupera, soikea tabletti, joka on toiselta puolelta ristiurteinen ja jonka toisella puolella on merkintä ”MEDROL 4”. Koko 7,8 x 5,6 mm.

16 mg tabletti: Valkoinen, kupera, soikea tabletti, joka on toiselta puolelta ristiurteinen ja jonka toisella puolella on merkintä ”MEDROL 16”. Koko 10,1 x 7,2 mm.

32 mg tabletti: Valkoinen, soikea, ristiurteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Upjohn 176”. Koko 12,2 x 8,7 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kortikoidihoitoon reagoivat tilat:

Umpierityssairaudet (esim. primaarinen ja sekundaarinen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta); *reumasairaudet; kollageenisairaudet* (esim. LED); *ihosairaudet; allergiset tilat* (esim. astma ja yliherkkyysoireet); *silmäsairaudet; maha-suolikanavan sairaudet* (esim. haavainen paksusuolitulehdus); *hengityselinsairaudet; verisairaudet; neoplasmat* (esim. leukemiat, aikuisiän lymfooma, lasten akuutti leukemia); *turvotus; hermoston sairaudet* (esim. pesäkekovettumataudin akuutit pahenemisvaiheet); *aivokasvaimen aiheuttama turvotus; elinsiirrot* (immunosuppressio munuaisen siirtoleikkauksen yhteydessä).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitusannos on 4–48 mg vuorokaudessa hoidettavan tilan mukaan. Suurten annosten käyttö saattaa olla kliinisesti aiheellista esimerkiksi aivoedeeman (200–1 000 mg/vrk) hoidossa, syövän kemoterapiassa (100 mg/vrk), elinsiirtojen yhteydessä (enintään 7 mg/kg/vrk) ja pesäkekovettumataudin hoidossa. Pesäkekovettumataudin akuutin pahenemisvaiheen hoidossa metyyliiprednisolonin oraaliset annokset 500 mg/vrk 5 päivän ajan tai 1000 mg/vrk 3 päivän ajan on todettu tehokkaiksi. Pitkäaikaista lääkitystä ei tulisi lopettaa yhtäkkiä, vaan annostusta tulisi pienentää vähitellen. Ylläpitoannostus sovitetaan pienimmäksi mahdolliseksi annostukseksi, jolla kliininen hoitovaste saavutetaan ja säilytetään. On syytä korostaa, että tarvittava annostus vaihtelee ja on sovittava yksilöllisesti hoidettavan sairauden ja potilaan reaktion mukaan.

Vuoropäivähoito: Vuoropäivähoidossa annetaan kortikoidin tavallinen vuorokausiannos kaksinkertaisena joka toinen aamu. Tällä pyritään saavuttamaan kortikoidien edulliset vaikutukset farmakologisia annoksia pitkäaikaisesti tarvitsevalla potilaalla ja samalla minimoimaan tietyt haittavaikutukset, kuten aivolisäkkeen ja lisämunaisten vajaatoiminta, Cushingin oireyhtymä, kortikoidien vieroitusoireet ja lapsilla kasvun estyminen.

Medrol 4 mg / 21 tablettia: Esimerkiksi astman ja nivelreuman akuuttien pahenemisvaiheiden hoidossa on suositeltavinta antaa lääke kerran vuorokaudessa seuraavan pakkaukseen painetun annostuskaavion mukaan: 1. päivänä 6 tablettia, 2. päivänä 5 tablettia, 3. päivänä 4 tablettia, 4. päivänä 3 tablettia, 5. päivänä 2 tablettia ja 6. päivänä 1 tabletti.

4.3 Vasta-aiheet

Medrol-tabletit ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on

- systeemisiä sieni-infektioita
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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, sien, 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 kuolemaan johtavia. Suurten kortikosteroidiannosten käyttö lisää tulehduksellisten komplikaatioiden esiintymistiheyttä.

Immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä käyttävät potilaat ovat alttiimpia infektioille kuin terveet henkilöt. Esimerkiksi vesirokko tai tuhkarokko voivat olla vakavia tai jopa kuolemaan johtavia sairauksia kortikosteroidien käytävillä lapsilla tai aikuisilla, joita ei ole suojattu näitä tauteja vastaan.

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

Kortikosteroidien tulee käyttää aktiivisissa tuberkuloosissa vain niille potilaille, jotka sairastavat fulminanttia tai disseminoitunutta tuberkuloosia ja jotka saavat kortikosteroidia samanaikaisesti sopivan tuberkuloosilääkityksen kanssa. Jos kortikosteroidien on annettava potilaalle, jolla on latentti tuberkuloosi tai tuberkuliini-reaktiivisuutta, 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 kortikosteroidien olisi hyödyllinen septisessä sokissa, johon liittyy lisämunaisten vajaatoiminta. Niiden rutiinikäyttöä septisessä sokissa ei kuitenkaan suositella. Systemaattinen katsaus ei tukenut suurilla kortikosteroidiannoksilla annetun lyhytaikaisen hoitokuurin käyttöä. Meta-analyysit ja katsaus kuitenkin esittävät, että pidemmät hoitokurit (5–11 vuorokautta) matalilla kortikosteroidiannoksilla

voivat vähentää kuolleisuutta etenkin niillä potilailla, joilla on vasopressoririippuvainen septinen sokki.

Immuunijärjestelmä

Allergisia reaktioita (esim. angioedeemaa) 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. Systeemisten kortikosteroidien käyttöön liittyvien vakavien yliherkkyyksireaktioiden esiintyminen on hyvin harvinaista.

Tämä lääkevalmiste sisältää lehmänmaidosta tuotettua laktoosia. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan tiedetään tai epäillään olevan yliherkkä lehmänmaidolle tai sen ainesosille tai muille maitotuotteille, sillä tämä lääkevalmiste voi sisältää maidon ainesosien jäämiä.

Umpieritys

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 anto voi aiheuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin suppressiota (sekundaarista lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa). Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan aste ja kesto vaihtelevat potilaskohtaisesti ja niihin vaikuttavat annos, annostelutiheys, antojankohda ja glukokortikoidihoidon pituus. Tätä vaikutusta voidaan minimoida käyttämällä vuoropäivähoitoa (ks. kohta 4.2).

Lisäksi kuolemaan johtavaa akuuttia lisämunuaisten vajaatoimintaa voi ilmetä, jos glukokortikoidihoito lopetetaan äkillisesti.

Lääkeaineen aiheuttama lisämunuaiskuoren vajaatoiminta on pyrittävä minimoimaan pienentämällä annosta asteittain. Tämäntyyppinen suhteellinen vajaatoiminta saattaa jatkua kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi potilaalle on aloitettava hormonihoido, 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.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Psykkiset häiriöt

Kortikosteroidien 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 (ks. kohta 4.8). Oireet alkavat tyypillisesti muutaman päivän tai viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Suurin osa reaktioista paranee joko annosta pienentämällä tai lopettamalla hoito, vaikka 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 kehittyy 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.

Hermosto

Kortikosteroideja on käytettävä varoen, jos potilaalla on kourituskohtauksia.

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

Vaikka kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että kortikosteroidit nopeuttavat oireiden häviämistä multipeliskleroosin akuutissa pahenemisvaiheessa, ne eivät osoita, että kortikosteroidit vaikuttavat taudin lopputulokseen tai sairauden luonnolliseen kulkuun. Tutkimukset ovat osoittaneet, että suhteellisen suuret kortikosteroidiannokset ovat tarpeen merkittävien tulosten saamiseksi (ks. kohta 4.2).

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

Silmät

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.

Sydän

Käytettäessä suuria glukokortikoidiannoksia ja pitkiä hoitajaksoja 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.

Verisuonisto

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 on käytettävä varoen, jos potilaalla on korkea verenpaine.

Ruoansulatuskanava

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. Yhdistelmähoidossa ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa maha-suolikanavan haavojen kehittymisriski kasvaa.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen, jos on olemassa uhkaavan perforaation, paiseen tai muun pyogeenisen infektion vaara potilaalla, jolla on epäspesifinen haavainen paksusuolitulehdus; divertikuliitti; tuore suolianastomoosi; aktiivinen tai latentti peptinen haava.

Maksa ja sappi

Maksan ja sapen häiriöitä on raportoitu harvoin ja suurimmassa osassa tapauksia ne korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi potilaan asianmukainen seuranta on tarpeen.

Luusto ja lihakset

Suuria kortikosteroidiannoksia käytettäessä on raportoitu akuuttia myopatiaa. Eniten tapauksia on ilmennyt potilailla, joilla on hermo-lihasjohtumiseen liittyviä ongelmia (esim. myasthenia gravis) tai jotka saavat samanaikaista antikolinergihoidoa, kuten hermo-lihasjohtumista lamaavia lääkkeitä (esim. pankuronia). Yleistynyt akuutti myopatia voi vaikuttaa silmä- ja hengityselinlihaksiin ja johtaa tetrapareesiin. Kreatiiniinaseerit voivat kohota. Kortikosteroidien lopettamisen jälkeen kliininen paraneminen tai toipuminen voi kestää viikkoja tai vuosia.

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

Munuaiset ja virtsatiet

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

Kortikosteroideja pitäisi 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.

Muut varoitukset

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.

Tilan kontrolloimiseksi käytettävän kortikosteroidiannoksen tulee olla mahdollisimman pieni. Kun annosta voidaan ryhtyä pienentämään, on se tehtävä asteittain.

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)

Aspiriinia ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä on käytettävä 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 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.

Pediatriset potilaat

Pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavien imeväisten/lasten kasvua ja kehitystä on seurattava tarkoin.

Kasvu saattaa estyä lapsilla, jotka saavat glukokortikoideja pitkään päivittäin jaettuina annoksina. Siksi tällainen hoito tulisi rajoittaa vain akuuteimpiin tapauksiin. Tämä haittavaikutus pystytään yleensä välttämään tai ainakin minimoimaan vuoropäivähoidolla (ks. kohta 4.2).

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

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa haimatulehdusta lapsille.

Medrol-tabletit sisältävät *laktoosimonohydraattia* (4 mg tabletti: 80 mg; 16 mg tabletti: 159 mg; 32 mg tabletti: 318 mg). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Medrol-tabletit sisältävät myös *sakkaroosia*. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyyliprednisoloni on sytokromi P450 -entsyymin substraatti, joka metaboloituu pääasiassa CYP3A4 -entsyymin avulla. CYP3A4 on aikuisten 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.

CYP3A4:n estäjät: CYP3A4:n aktiivisuutta estävät lääkeaineet yleensä vähentävät maksapuhdistumaa ja nostavat CYP3A4:n substraatteina toimivien lääkeaineiden, kuten metyyliprednisolonin, pitoisuutta

veressä. Käytettäessä myös CYP3A4:n estäjää metyyliprednisolonin annosta voidaan joutua titraamaan steroideihin liittyvän toksisuuden välttämiseksi.

CYP3A4:n indusoiijat: CYP3A4:n aktiivisuutta indusoivat lääkeaineet yleensä lisäävät maksapuhdistumaa, jolloin CYP3A4:n substraatteina toimivien lääkeaineiden pitoisuus veressä laskee. CYP3A4:n indusoiijien samanaikainen käyttö voi vaatia metyyliprednisolonin annostuksen lisäämistä toivotun hoitovasteen saavuttamiseksi.

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

Muut kuin CYP3A4-välitteiset vaikutukset: Metyyliprednisolonin käyttöön liittyvät muut yhteisvaikutukset ja vaikutukset on esitetty jäljempänä olevassa taulukossa 1.

Taulukossa 1 on kuvattu metyyliprednisolonin käyttöön liittyvät yleisimmät ja/tai kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset tai vaikutukset.

Taulukko 1. Metyyliprednisolonin ja muiden lääkeaineiden/aineiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät tärkeät yhteisvaikutukset/vaikutukset

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
Bakteerilääkkeet -isoniatsidi	CYP3A4 estäjä. Lisäksi metyyliprednisolonilla on potentiaalinen kiihdyttävä vaikutus isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan
Antibiotti, tuberkuloosilääke - rifampisiini	CYP3A4:n indusoija
Antikoagulantit (oraaliset)	Metyyliprednisolonin vaikutus suun kautta otettaviin antikoagulantteihin vaihtelee. Antikoagulanttien ja kortikosteroidien samanaikaisessa annossa on raportoitu sekä lisääntyneitä että vähentyneitä antikoagulanttivaikutuksia. Siksi verenhyytymisarvoja on tarkkailtava, jotta toivottu antikoagulanttivaikutus saataisiin säilytettyä.
Kouristuksia estävät lääkkeet - karbamatsepiini	CYP3A4:n indusoija (ja substraatti)
Kouristuksia estävät lääkkeet - fenobarbitaali - fenytoiini	CYP3A4:n indusoija
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 lääkeaineita (ks. kohta 4.4, Luusto ja lihakset). 2) Kortikosteroideja käyttävillä potilailla on raportoitu pankuronin ja vekuronin hermo-lihasliitosjohtumisen antagonismia. Tämä yhteisvaikutus on odotettavissa, kun käytetään mitä tahansa kilpailevasti hermo-lihasjohtumista lamaavaa ainetta.
Antikoliiniesteraasit	Steroidit voivat vähentää antikoliiniesteraasien vaikutusta myasthenia gravis -tapauksissa.
Diabeteslääkkeet	Koska kortikosteroidit voivat nostaa veren sokeripitoisuutta, annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
Pahoinvointilääkkeet - aprepitantti - fosaprepitantti	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Sienilääkkeet - itrakonatsoli - ketokonatsoli	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Viruslääkkeet - HIV-proteaasimestäjät	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit) 1) Proteaasimestäjät, esim. indinaviiri ja ritonaviiri, voivat suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa. 2) Kortikosteroidit voivat kiihdyttää HIV-proteaasimestäjien metaboliaa, mikä voi johtaa plasman pitoisuuksien pienenemiseen.
Farmakokinetiikan tehostajat - kobisistaatti	CYP3A4:n estäjä
Aromataasientsyymien estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidi-indusoitu lisämunuaisen esto voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia
Kalsiuminestäjät - diltiatseemi	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Ehkäisyvalmisteet (oraaliset) - etinyliestradioli/ noretisteroni	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Greippimehu	CYP3A4:n estäjä
Immuunivastetta vähentävät lääkkeaineet - siklosporiini	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti) 1) Kun siklosporiinia ja metyyliprednisolonia käytetään samanaikaisesti näiden keskinäinen metabolia estyy, jolloin jommankumman tai molempien lääkkeaineiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta. Siksi haittavaikutukset, joita näillä lääkkeaineilla esiintyy yksinään, voivat tulla herkemmin esiin yhteiskäytössä. 2) Metyyliprednisolonin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on raportoitu kouristuksia.
Immuunivastetta vähentävät lääkkeaineet - syklofosfamidi - takrolimuusi	CYP3A4:n substraatit
Makrolidibakteerilääkkeet - klaritromysiini - erytromysiini	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Makrolidibakteerilääkkeet - troleandomysiini	CYP3A4:n estäjä
Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet - Aspirin (asetyyilisalisyylihappo) suurina annoksina	1) Kun kortikosteroideja käytetään ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, gastrointestinaalisten verenvuotojen ja haavaumien riski voi kasvaa. 2) Metyyliprednisoloni voi lisätä suurina annoksina käytetyn asetyyilisalisyylihapon puhdistumaa, mikä voi johtaa seerumin salisylaattipitoisuuden pienenemiseen. Metyyliprednisolonihoidon keskeyttäminen voi johtaa seerumin salisylaattipitoisuuden kasvuun, mikä saattaa lisätä salisylaattitoksisuuden riskiä.
Kaliumia kuluttavat lääkkeaineet	Kun kortikosteroideja annetaan samanaikaisesti kaliumia kuluttavien aineiden (kuten diureetit) kanssa, on potilaita seurattava tarkasti hypokalemian kehittymisen vuoksi. Myös

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
	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 kun tiineelle naaraalle annetaan suuria kortikosteroidimääriä, sikiön epämuodostumariski saattaa suurentua. Kuitenkaan kortikosteroidit eivät näyttäisi aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, kun niitä annetaan raskaana oleville naisille.

Koska metyyliiprednisolonilla ei ole tehty riittäviä lisääntymistutkimuksia ihmisellä, tätä lääkevalmistetta pitää käyttää raskauden aikana vain huolellisen äitiin ja sikiöön kohdistuvan hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

Jotkin kortikosteroidit läpäisevät istukan helposti. Yhdessä retrospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin kortikosteroideja saavien äitien lapsilla lisääntynyttä alhaista syntymäpainoa. Alhaisen syntymäpainon riski ihmisellä näyttää olevan annosriippuvainen ja riskiä voidaan pienentää alentamalla kortikosteroidiannoksia. Suurille kortikosteroidiannoksille raskauden aikana altistuneita lapsia on seurattava tarkoin ja arvioitava lisämunuaisen vajaatoiminnan mahdollisuus, vaikka lisämunuaisen vajaatoiminta on harvinaista lapsilla, jotka ovat altistuneet kohdussa oloaikana kortikosteroideille.

Kortikosteroidien vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

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

Imetys

Kortikosteroidit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ihmisen rintamaitoon erittyneet kortikosteroidit voivat estää rintaruokittujen 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 huimaus, kierto huimaus, näköhäiriöt ja väsymys ovat mahdollisia kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos näitä ilmenee, potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Infektiot</i>	Opportunistinen infektio, infektio, peritoniitti [†]
<i>Veri ja imukudos</i>	Leukosytoosi
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Lääkeyliherkkyysoireet, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen

	reaktio
Umpieritys	Cushingin tautia muistuttava tila, hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin suppressio, steroidien vieroitusoireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Metabolinen asidoosi, natriumretentio, nesteretentio, hypokaleeminen alkaloosi, dyslipidemia, heikentynyt glukoosin sietokyky, insuliinin (tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) tarpeen lisääntyminen diabeetikolla, lipomatoosi, ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painon nousuun)
Psyykkiset häiriöt	Affektiiviset häiriöt (mukaan lukien masentunut tai euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, psyykinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset), psykoottiset häiriöt (mukaan lukien mania, harhaluulot, hallusinaatiot ja skitsofrenia), psykoottinen käytös, mielenterveyden häiriöt, persoonallisuuden muutos, sekavuustila, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut, epänormaali käytös, unettomuus, ärtyvyys
Hermosto	Epiduraalinen lipomatoosi, kallonsisäisen paineen kohoaminen (johon liittyy papilledeema [hyvälaatuinen kallonsisäisen paineen nousu]), kouristuskohtaukset, amnesia, kognitiivinen häiriö, heitehuimaus, päänsärky
Silmät	Korioretinopatia, kaihi, glaukooma, silmien ulospullistuminen, näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus
Sydän	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta sille alttiilla potilailla
Verisuonisto	Tromboottiset tapahtumat, hypertensio, hypotensio, punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoembolia, hikka
Ruoansulatuselimistö	Peptinen haava, joka voi perforoitua ja vuotaa verta, suolen perforaatio, mahalaukun verenvuoto, haimatulehdus, haavainen ruokatorvitulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsan turpoaminen, vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu (esim. suurentuneet alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiamiinotransferaasin (ASAT) arvot)
Iho ja ihonalainen kudος	Angioedeema, hirsutismi, petekia, mustelmat, ihon atrofia, eryteema, liihakiloilu, ihon arpijuovat, ihottuma, kutina, urtikaria, akne
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökkös, lihaskipu, myopatia, lihasatrofia, osteoporoosi, osteonekroosi, patologiset murtumat, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, kasvun hidastuminen
Munuaiset ja virtsatie	Feokromosytoomaan liittyvä kriisi, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4)
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautiskierron epäsäännöllisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonontunut haavojen paraneminen, perifeerinen edeema, väsymys, huonovointisuus
Tutkimukset	Kohonnut silmänpaine, heikentynyt hiilihdyraattitoleranssi, kaliumin määrän lasku veressä, kalsiumin määrän lisääntyminen virtsassa, suurentuneet veren alkalisen fosfataasin arvot, ureapitoisuuden lisääntyminen veressä, ihotestireaktioiden heikkeneminen*
Vammat ja myrkytykset	Selkärangan kompressiomurtuma, jännerepeämä

* Ei MedDRAn mukainen termi

† Peritoniitti voi olla ensisijainen ilmenemisoire tai merkki ruoansulatuskanavan häiriöstä kuten mahalaukan puhkeamasta, tukoksesta tai haimatulehduksesta (ks. kohta 4.4).

Reumapotilailla voi ilmetä ns. keskeytysoireyhtymä hoitoa lopetettaessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kortikosteroidien akuuttiin yliannostukseen liittyvää kliinistä oireyhtymää ei ole olemassa. 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. Metyyliprednisoloni voidaan dialysoida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidi, ATC-koodi: H02AB04

Metyyliprednisoloni on voimakas anti-inflammatorinen steroidi. Sen anti-inflammatorinen vaikutus on prednisolonia voimakkaampi ja se aiheuttaa prednisolonia vähemmän natriumin ja veden retentiota. Metyyliprednisolonin suhteellisen vaikutuksen voimakkuus on vähintään 4-kertainen hydrokortisoniin verrattuna.

5.2 Farmakokineetiikka

Metyyliprednisolonin farmakokineetiikka on lineaarista eikä riipu antoreitistä.

Imeytyminen

Metyyliprednisoloni imeytyy nopeasti, ja oraalisen annon jälkeen enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan kaikilla annoksilla noin 1,5–2,3 tunnissa normaaleilla terveillä aikuisilla.

Metyyliprednisolonin absoluuttinen biologinen hyötyosuus normaaleilla terveillä henkilöillä on yleensä suuri (82–89 %) oraalisen annon jälkeen.

Jakautuminen

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

Biologinen vaikutus (hypofyysin estäminen) kestää noin 1 ½ vuorokautta, mitä pidetään lyhyenä.

Biotransformaatio

Ihmisellä metyyliprednisoloni metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista merkittävimmät ovat 20-alfa-hydroksimetyyliprednisoloni ja 20-beeta-hydroksimetyyliprednisoloni. Metabolia maksassa tapahtuu pääasiassa CYP3A4-entsyymin avulla. Ks. CYP3A4-välitteiseen metaboliaan liittyvät yhteisvaikutukset kohdasta 4.5.

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

Eliminaatio

Metyyliprednisolonin 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

Nonkliininen tietokanta yhdessä kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä haittavaikutusseurannasta saatujen tietojen kanssa tukevat metyyliprednisolonitablettien käyttöä voimakkaana anti-inflammatorisena aineena lyhytaikaisessa käytössä tulehduksellisten sairauksien hoidossa.

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta hiirillä, rotilla, kaneilla ja koirilla koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella ei todettu odottamattomia vaaroja, kun lääke annettiin laskimoon, intraperitoneaalisesti, ihon alle, lihakseen ja suun kautta. Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa todetut toksisuudet ovat sellaisia, joita on odotettavissa eksogeenisille lisämunaaiskuoren steroideille tapahtuvan jatkuvan altistuksen jälkeen.

Karsinogeenisyys

Metyyliprednisolonia ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu jyrksijöillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Vaihtelevia tuloksia on saatu muilla glukokortikoideilla, joiden karsinogeenisuutta on testattu hiirillä ja rotilla. Julkaistun aineiston mukaan samantyyppiset juomaveden lisätyt glukokortikoidit, kuten budenosidi, prednisoloni ja triamsinoloniasetonidi, voivat kuitenkin lisätä maksa-adenooman ja -karsinooman esiintymistiheyttä urosrotilla. Nämä tuumorigeeniset vaikutukset ilmaantuivat tyypillisiä kliinisiä annoksia pienemmillä annoksilla (mg/m²).

Mutageenisuus

Metyyliprednisolonin genotoksisuutta ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu. Metyyliprednisolonisulfonaatilla, joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyliprednisoloni, 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 5–1000 mikrog/ml. Katsaus julkaistusta aineistosta viittaa lisäksi siihen, että prednisolonin farnesyylaattilla (PNF), joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyliprednisoloni, 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 paritteluluppien pienenemistä, joka saattoi olla seurausta lisäsukurauhasten alentuneesta painosta. Implantoituneiden ja elävien sikiöiden määrä väheni.

Kortikosteroidien on osoitettu olevan teratogeenisiä monille lajeille, kun niitä on annettu ihmisen annosta vastaavia määriä. Eläinten lisääntymistutkimuksissa glukokortikoidien, kuten metyyliprednisolonin, on osoitettu lisäävän epämuodostumia (suulakihalkiota, luuston

epämuodostumia), alkio- ja sikiökuolleisuutta (esim. lisääntyneet resorptiot) ja sikiön kasvun hidastumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Sakkarosi
Maissitärkkelys
Kalsiumstearaatti
Nestemäinen parafiini (vain 16 mg ja 32 mg tabletit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 mg ja 16 mg: 3 vuotta.
32 mg: 5 vuotta.

6.4 Säilytys

4 mg ja 16 mg: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
32 mg: Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

4 mg tabletti: PVC-läpipainopakkaus: 21 tablettia. HDPE-muovipurkki, jossa on lapsiturvallinen korkki: 30 ja 100 tablettia.

16 mg tabletti: HDPE-muovipurkki, jossa on lapsiturvallinen korkki: 50 tablettia.

32 mg tabletti: HDPE-muovipurkki, jossa on lapsiturvallinen korkki tai lasipurkki: 20 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistetta ei saa käyttää kestoajan päätyttyä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

4 mg tabletti: 4493
16 mg tabletti: 7363
32 mg tabletti: 9288

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.2.1967

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

16 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.1976

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

32 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.6.1986

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.3.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MEDROL 4 mg tablett
MEDROL 16 mg tablett
MEDROL 32 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 4 mg, 16 mg eller 32 mg metylprednisolon.

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat, sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Beskrivning av produkten

4 mg-tablett: Vit, halvt konvex, elliptisk tablett, kryssformad skåra på ena sidan och märkt med ”MEDROL 4” på andra sidan. Storlek 7,8 x 5,6 mm.

16 mg-tablett: Vit, konvex, elliptisk tablett, kryssformad skåra på ena sidan och märkt med ”MEDROL 16” på andra sidan. Storlek 10,1 x 7,2 mm.

32 mg tablett: Vit, oval tablett, kryssformad skåra med ”Upjohn 176” på ena sidan. Storlek 12,2 x 8,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sjukdomstillstånd som svarar på kortikoidbehandling:

Endokrinologiska sjukdomar (t.ex. primär och sekundär binjurebarksinsufficiens); *reumatiska sjukdomar*; *kollagena sjukdomar* (t.ex. LED); *dermatologiska sjukdomar*; *allergiska tillstånd* (t.ex. astma och överkänslighetsreaktioner); *oftalmologiska sjukdomar*; *gastrointestinala sjukdomar* (t.ex. ulcerös kolit); *respiratoriska sjukdomar*; *blodsjukdomar*; *neoplasmer* (t.ex. leukemier, lymfom med debut i vuxen ålder, akut leukemi hos barn); *ödem*; *neurologiska sjukdomar* (t.ex. akuta exacerbationsfaser vid multipel skleros); *ödem orsakad av hjärntumör*; *organtransplantation* (immunsuppression i samband med njurtransplantation).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den initiala dosen är 4-48 mg dagligen beroende på vilken sjukdom som behandlas. Höga doser kan vara kliniskt indicerade vid behandling av t.ex. cerebralt ödem (200–1 000 mg/dag), vid cytostatikabehandling (100 mg/dag), i samband med organtransplantation (högst 7 mg/kg/dag) samt vid multipel skleros. Under den akuta exacerbationsfasen vid multipel skleros har perorala doser metylprednisolon på 500 mg/dag i 5 dagar eller 1 000 mg/dag i 3 dagar visat sig ge effekt. Långtidsbehandling ska inte avbrytas plötsligt utan dosen ska minskas gradvis. Underhållsdosen ska justeras till lägsta möjliga dos vid vilken klinisk respons kan ses och upprätthållas. Det bör betonas att

den dos som krävs varierar och ska ställas in individuellt beroende på vilken sjukdom som behandlas och på patientens respons.

Behandling varannan dag: Vid behandling varannan dag ska den vanliga dagsdosen kortikoid fördubblas och administreras varannan morgon. Syftet med detta administreringssätt är att ge patienter som behöver långtidsbehandling med läkemedel den gynnsamma effekten av kortikosteroider samtidigt som man minimerar vissa biverkningar, såsom hypofys-binjure-suppression, Cushings syndrom, kortikoidutsättningssymtom och tillväxthämning hos barn.

Medrol 4 mg/21 tabletter: Vid exempelvis behandling av akuta exacerbationer av astma och reumatoid artrit rekommenderas att läkemedlet tas en gång dagligen enligt följande doseringsschema, som finns angivet på förpackningen: 6 tabletter dag 1, 5 tabletter dag 2, 4 tabletter dag 3, 3 tabletter dag 4, 2 tabletter dag 5 och 1 tablett dag 6.

4.3 Kontraindikationer

Medrol tabletter är kontraindicerade till patienter som har:

- systemiska svampinfektioner
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kortikosteroider kan öka infektionskänsligheten och maskera symtom på inflammation. Nya infektioner kan tillkomma under behandlingen. Kortikosteroider kan försämra patientens immunförsvar och försvåra upptäckt av infektioner. Infektion med en patogen (virus, bakterier, svamp, protozoer eller mask) någonstans i kroppen kan ha samband med användning av enbart kortikosteroider eller användning i kombination med andra immunsuppressiva medel som påverkar cellulär och humoral immunitet eller neutrofilernas funktion. Infektionerna kan vara lindriga, men kan även vara allvarliga och till och med dödliga. Vid höga kortikosteroiddoser ökar frekvensen av inflammatoriska komplikationer.

Personer som behandlas med läkemedel som hämmar immunförsvaret är mer mottagliga för infektioner än friska individer. Vattkoppor och mässlingen är exempel på sjukdomar som kan få ett allvarligare förlopp eller rentav dödlig utgång hos icke-immuna barn eller vuxna som får kortikosteroider.

Administrering av vacciner som innehåller levande eller levande men försvagade patogener är kontraindicerad hos patienter som får höga immunsuppressiva doser av kortikosteroider. Till dessa patienter kan vacciner som innehåller avdödade eller inaktiverade patogener ges, men responsen på dessa vacciner kan vara lägre. Angivna vaccinationsrutiner kan användas till patienter som får icke-immunsuppressiva doser kortikosteroider.

Vid aktiv tuberkulos ska kortikosteroider endast ges till patienter med fulminant eller disseminerad tuberkulos som får kortikoiden samtidigt med lämpligt tuberkulosläkemedel. Om kortikosteroider är indicerade till patienter med latent tuberkulos eller med positiv tuberkulinreaktion krävs noggrann övervakning eftersom sjukdomen kan reaktiveras. Under längre tids behandling med kortikosteroider ska dessa patienter få kemoprofylax.

Kaposis sarkom har rapporterats hos patienter som behandlas med kortikosteroider. Utsättning av kortikosteroider kan leda till klinisk remission.

Kortikosteroidernas roll vid septisk chock har varit kontroversiell. Tidiga studier visar på både gynnsamma och skadliga effekter. Tillskott av kortikosteroider har på senare tid föreslagits som en positiv åtgärd hos patienter med etablerad septisk chock och binjurebarksvikt. Rutinanvändning vid septisk chock rekommenderas dock inte. Kortvarig behandling med höga doser kortikosteroider fick

inte stöd i en systematisk granskning. Emellertid tyder metaanalyser och en granskning på att längre kurer (5–11 dygn) med låga doser kortikosteroider kan minska dödligheten, särskilt hos patienter med vasopressorberoende septisk chock.

Immunsystemet

Allergiska reaktioner (t.ex. angioödem) kan förekomma.

Eftersom hudreaktioner och anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har inträffat hos en del patienter som fått kortikosteroider ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas före administreringen, i synnerhet om patienten har en läkemedelsallergi i anamnesen. Allvarliga överkänslighetsreaktioner vid användning av systemiska kortikosteroider är mycket sällsynta.

Detta läkemedel innehåller laktos från komjölk. Försiktighet ska iakttas för patienter med känd eller misstänkt överkänslighet mot komjölk eller andra mejeriprodukter eftersom det kan innehålla spårmängder av mjölk ingredienser.

Endokrina systemet

Hos patienter som får kortikosteroidbehandling och som utsätts för ovanlig stress är det indicerat att öka dosen av snabbverkande kortikosteroider före, under och efter den stressande situationen.

Farmakologiska doser av kortikosteroider som administreras under längre perioder kan leda till suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln (HPA) (sekundär binjurebarksinsufficiens). Graden och varaktigheten av denna binjurebarksinsufficiens varierar mellan olika patienter och är beroende av dos, frekvens, administreringstidpunkt samt duration för glukokortikoidbehandlingen. Denna effekt kan minskas genom behandling varannan dag (se avsnitt 4.2).

Dessutom kan akut binjurebarksinsufficiens med dödlig utgång uppstå om glukokortikoider sätts ut abrupt.

Läkemedelsutlöst binjurebarksinsufficiens kan minimeras genom gradvis dosminskning. Denna typ av relativ insufficiens kan kvarstå i flera månader efter utsättning av behandlingen. Vid eventuella stressituationer under denna period ska hormonbehandlingen därför sättas in på nytt.

Ett ”steroidabstinenssyndrom”, till synes utan samband med binjurebarksinsufficiens, kan också följa efter abrupt utsättning av glukokortikoider. Syndromet omfattar symtom som aptitlöshet, illamående, kräkning, letargi, huvudvärk, feber, ledvärk, flagnande hud, myalgi, viktnedgång och/eller hypotoni. Dessa effekter tros vara orsakade av den plötsliga förändringen i glukokortikoidkoncentrationen snarare än av låga kortikosteroidnivåer.

Eftersom glukokortikoider kan framkalla eller förvärra Cushings syndrom ska de undvikas hos patienter med Cushings sjukdom.

Kortikosteroider har förstärkt effekt hos patienter med hypotyreoos.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, däribland metylprednisolon, kan öka blodglukosvärdet, förvärra befintlig diabetes och öka risken för diabetes mellitus hos patienter som långtidsbehandlas med kortikosteroider.

Psykiska störningar

Psykiska störningar som eufori, insomni, humörsvängningar, personlighetsförändringar, svår depression eller tydligt psykotiska symtom kan förekomma vid användning av kortikosteroider. Hos emotionellt instabila personer eller personer med psykotiska tendenser kan tillståndet förvärras under kortikosteroidbehandlingen.

Potentiellt svåra psykiska biverkningar kan förekomma vid behandling med systemiska steroider (se avsnitt 4.8). Symtomen uppstår ofta inom några dagar eller veckor efter behandlingsstarten. De flesta

reaktioner går tillbaka efter dosreduktion eller utsättning, men särskild behandling kan vara nödvändig. Psykiska effekter har rapporterats efter utsättning av kortikosteroider. Frekvensen är inte känd. Patienter/vårdare ska uppmanas att söka läkare om psykiska symtom utvecklas hos en patient, särskilt vid misstänkt depression eller självmordstankar. Patienter/vårdare ska vara uppmärksamma på eventuella psykiska effekter som kan förekomma antingen under eller omedelbart efter nedtrappning av dosen eller utsättning av systemiska steroider.

Centrala och perifera nervsystemet

Kortikosteroider måste användas med försiktighet till patienter med krampsjukdomar.

Kortikosteroider måste användas med försiktighet till patienter med myasthenia gravis (se även information om myopati i avsnittet om "Muskuloskeletala systemet").

Även om kontrollerade kliniska prövningar har visat att kortikosteroider är effektiva när det gäller att påskynda resolution av en akut exacerbation av multipel skleros, har de inte visat att kortikosteroider påverkar sjukdomens slutliga utfall eller dess naturliga förlopp. Studier har dock visat att det krävs relativt höga doser kortikosteroider för att ge signifikanta effekter (se avsnitt 4.2).

Rapporter om epidural lipomatos hos patienter som tar kortikosteroider har förekommit, oftast vid långtidsanvändning med höga doser.

Ögon

Synstörningar kan förekomma vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient får symtom som dimsyn eller andra synstörningar ska remiss till oftalmolog övervägas för utredning av möjliga orsaker, vilka kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider. Central serös korioretinopati kan leda till näthinneavlossning.

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka posteriora subkapsulära katarakter och nukleära katarakter (särskilt hos barn), exoftalmus eller ökat intraokulärt tryck, vilket kan leda till glaukom med risk för skada på synnerverna. Sekundära svamp- och virusinfektioner i ögat kan också vara vanligare hos patienter som får glukokortikoider.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med okulär herpes simplex på grund av risk för perforation av hornhinnan.

Hjärtat

Biverkningar av glukokortikoider på hjärtkärlsystemet, såsom dyslipidemi och hypertoni, kan predisponera patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer till ytterligare kardiovaskulär påverkan om höga doser används under lång tid. Kortikosteroider ska därför användas med omdöme till dessa patienter och åtgärder för riskmodifiering och extra övervakning av hjärtat ska övervägas vid behov.

Vid kongestiv hjärtsvikt ska systemiska kortikosteroider användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt.

Blodkärl

Trombos, däribland venös tromboembolism, har rapporterats i samband med kortikosteroider. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet till patienter som har eller kan vara predisponerade för tromboemboliska sjukdomar.

Kortikosteroider måste användas med försiktighet till patienter med hypertoni.

Magtarmkanalen

Höga doser av kortikosteroider kan orsaka akut pankreatit.

Det finns ingen allmän konsensus om huruvida kortikosteroider i sig kan orsaka peptiska sår under behandlingen, men glukokortikoider kan maskera symtomen på peptiskt sår varför perforation eller blödning kan inträffa utan större smärta. Glukokortikoider kan maskera peritonit och andra tecken och symptom vid gastrointestinala sjukdomar såsom perforation, obstruktion och pankreatit. Risken för gastrointestinala sår är högre om behandlingen kombineras med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med ospecifik ulcerös kolit, divertikulit, nya intestinala anastomoser, eller aktivt eller latent peptiskt sår om det finns en överhängande risk för perforering, abscess eller annan pyogen infektion.

Lever och gallvägar

Sjukdomar i lever och gallvägar har rapporterats i sällsynta fall, oftast reversibla efter utsättning av behandlingen. Därför krävs lämplig monitorering.

Muskuloskeletala systemet

Akut myopati har rapporterats vid användning av höga doser kortikosteroider, oftast hos patienter med rubbningar i den neuromuskulära transmissionen (t.ex. myasthenia gravis) eller hos patienter som samtidigt behandlas med antikolinergika såsom neuromuskulära blockerare (t.ex. pankuronium). Sådan akut myopati är generaliserad, kan omfatta ögon- och andningsmuskler och kan leda till tetrapares. Förhöjt kreatinkinas kan förekomma. Klinisk förbättring eller återhämtning efter utsättning av kortikosteroider kan ta veckor till år.

Osteoporos är en vanlig men ofta förbisedd biverkning vid långtidsanvändning av glukokortikoider i höga doser.

Njurar och urinvägar

Försiktighet krävs för patienter med systemisk skleros eftersom en ökad incidens renal kris vid sklerodermi har observerats med kortikosteroider, däribland metylprednisolon.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet till patienter med njurinsufficiens.

Undersökningar

Medelhöga och höga doser hydrokortison eller kortison kan orsaka högt blodtryck, salt- och vätskeretention och ökad kaliumutsöndring. Dessa effekter inträffar mer sällan med syntetiska derivat, förutom när dessa används i höga doser. Saltrestriktion och kaliumtillskott kan bli nödvändigt. Alla kortikosteroider ökar kalciumutsöndringen.

Skador och förgiftningar

Systemiska kortikosteroider ska inte användas för behandling av traumatiska hjärnskador.

I en multicenterstudie påvisades högre mortalitet 2 veckor samt 6 månader efter skadorna hos patienter som fick metylprednisolonnatriumsuccinat än hos patienter som fick placebo. Något orsakssamband med behandling med metylprednisolonnatriumsuccinat har inte fastställts.

Övriga försiktighetsåtgärder

Komplikationerna av behandling med glukokortikoider är beroende av dos och behandlingsduration. En nytta/riskbedömning ska göras i varje enskilt fall vad avser dos och behandlingsduration och om daglig eller intermitterande behandling ska användas.

Lägsta möjliga kortikosteroiddos som kontrollerar sjukdomen ska användas och när en dosreduktion är möjlig ska denna ske gradvis.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive kobicistatinnehållande läkemedel, förväntas

öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan överväger den högre risken för biverkningar av systemiska kortikosteroider, i vilket fall patienterna ska övervakas avseende biverkningar av systemiska kortikosteroider, se avsnitt 4.5.

Acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska medel ska användas med försiktighet vid kortikosteroidbehandling.

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska endast administreras till patienter med misstänkt eller konstaterat feokromocytom efter noggrann nytta/riskbedömning.

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

Tillväxten och utvecklingen hos spädbarn och barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider ska observeras noga.

Tillväxten kan hämmas hos barn som behandlas dagligen under längre tid med uppdelade doser glukokortikoider. En sådan behandlingsregim ska begränsas till de svåraste fallen. Genom behandling varannan dag kan denna biverkning i regel undvikas eller minimeras (se avsnitt 4.2).

Spädbarn och barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider löper särskild risk att drabbas av förhöjt intrakraniellt tryck.

Höga doser kortikosteroider kan orsaka pankreatit hos barn.

Medrol tabletter innehåller *laktosmonohydrat* (4 mg-tablett: 80 mg; 16 mg-tablett: 159 mg; 32 mg-tablett: 318 mg). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Medrol tabletter innehåller även *sackaros*. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon är substrat till cytokrom P450-enzym (CYP) och metaboliseras främst av enzym CYP3A4. CYP3A4 är det dominerande enzymet i de vanligaste CYP-underfamiljerna i levern hos vuxna. Det katalyserar 6 β -hydroxylering av steroider, det viktigaste fas I-steget i metabolismen för både endogena och syntetiska kortikosteroider. Många andra föreningar är också substrat till CYP3A4, av vilka några (även andra läkemedel) har visat sig förändra glukokortikoidmetabolismen genom induktion (uppreglering) eller hämning av CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hämmare - Läkemedel som hämmar CYP3A4 minskar generellt leverclearance och ökar plasmakoncentrationen av läkemedel som är CYP3A4-substrat, till exempel metylprednisolon. I närvaro av en CYP3A4-hämmare kan dosen metylprednisolon behöva titreras för att undvika steroidtoxicitet.

CYP3A4-inducerare - Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar generellt leverclearance, vilket leder till lägre plasmakoncentration av läkemedel som är substrat till CYP3A4. Vid samtidig administrering kan metylprednisolondosen behöva ökas för att önskat resultat ska uppnås.

CYP3A4-substrat - Vid samtidig behandling med ett annat CYP3A4-substrat kan leverclearance av metylprednisolon påverkas, vilket kan kräva dosjustering. Det är möjligt att biverkningar associerade med enbart det ena läkemedlet inträffar med större sannolikhet vid samtidig administrering.

Ej-CYP3A4-medierade effekter - Andra interaktioner och effekter av metylprednisolon beskrivs i tabell 1 nedan.

Taulukko 1 är en förteckning och beskrivning av de vanligaste och/eller kliniskt viktigaste läkemedelsinteraktionerna eller effekterna av metylprednisolon.

Tabell 2. Viktiga läkemedels- eller substansinteraktioner/-effekter med metylprednisolon

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller substans	Interaktion/effekt
Antibakteriella medel -isoniazid	CYP3A4-hämmare. Dessutom kan metylprednisolon potentiellt öka acetyleringshastighet och clearance av isoniazid.
Antibiotika, tuberkulosläkemedel - rifampicin	CYP3A4-inducerare
Antikoagulantia (orala)	Metylprednisolons effekt på orala antikoagulantia varierar. Det finns rapporter om såväl förstärkt som försvagad effekt av antikoagulantia som ges samtidigt med kortikosteroider. Koagulationsindex ska därför övervakas för att önskad antikoagulerande effekt ska bibehållas.
Antikonvulsiva - karbamazepin	CYP3A4-inducerare (och substrat)
Antikonvulsiva - fenobarbital - fenytoin	CYP3A4-inducerare
Antikolinergika - neuromuskulära blockerare	Kortikosteroider kan påverka effekten av antikolinergika. 1) Akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga doser kortikosteroider och antikolinergika, såsom neuromuskulära blockerare (se avsnitt 4.4 Muskuloskeletal systemet). 2) Antagonism mot den neuromuskulära blockerande effekten av pankuronium och vekuronium har rapporterats hos patienter som använder kortikosteroider. Denna interaktion kan förväntas med alla kompetitiva neuromuskulära blockerare.
Antikolinesteraser	Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser hos patienter med myasthenia gravis.
Antidiabetika	Eftersom kortikosteroider kan öka blodglukosvärdena kan justering av antidiabetika vara nödvändig.
Antiemetika - aprepitant - fosaprepitant	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Antimykotika - itraconazol - ketokonazol	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Antivirala medel - hiv-proteashämmare	CYP3A4-hämmare (och -substrat) 1) Proteashämmare, t.ex. indinavir och ritonavir, kan höja kortikosteroidkoncentrationen i plasma. 2) Kortikosteroider kan öka metabolismen av hiv-proteashämmare, vilket leder till minskade plasmakoncentrationer.
Farmakokinetisk förstärkare	CYP3A4-hämmare

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller substans	Interaktion/effekt
- kobicistat	
Aromatashämmare - aminoglutetimid	Aminoglutetimid-inducerad binjurebarkssuppression kan förvärra endokrina förändringar orsakade av långtidsbehandling med glukokortikoider.
Kalciumkanalblockerare - diltiazem	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Preventivmedel (tabletter) - etinylestradiol/ noretindron	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Grapefruktjuice	CYP3A4-hämmare
Immunsuppressiva - cyklosporin	CYP3A4-hämmare (och -substrat) 1) Vid samtidig användning av cyklosporin och metylprednisolon sker en ömsesidig hämning av metabolismen, vilket kan öka plasmakoncentrationen av det ena eller båda läkemedlen. Det är därför möjligt att biverkningar associerade med enbart det ena läkemedlet inträffar med större sannolikhet vid samtidig administrering. 2) Krampanfall har rapporterats vid samtidig användning av metylprednisolon och cyklosporin.
Immunsuppressiva - cyklofosfamid - takrolimus	CYP3A4-substrat
Antibakteriella makrolider - klaritromycin - erytromycin	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Antibakteriella makrolider - troleandomycin	CYP3A4-hämmare
NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) - Aspirin (acetylsalicylsyra) i höga doser	1) Incidensen av gastrointestinal blödning och ulceration kan vara högre när kortikosteroider ges tillsammans med NSAID. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av högdos-acetylsalicylsyra, vilket kan leda till lägre salicylatkoncentration i serum. Utsättning av metylprednisolon kan leda till högre salicylatkoncentration i serum, vilket kan leda till ökad risk för toxiska verkningar av salicylat.
Kaliumsänkande medel	Om kortikosteroider ges samtidigt med kaliumsänkande medel (såsom diuretika) ska patienten observeras noga avseende hypokalemi. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig användning av kortikosteroider och amfotericin B, xantiner och beta-2-agonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Kortikosteroider har visat sig försämra fertiliteten i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Graviditet

En del djurstudier har visat att kortikosteroider som ges till dräktiga honor i höga doser kan öka risken för fostermisbildningar. Kortikosteroider verkar dock inte orsaka medfödda misbildningar när de ges till gravida kvinnor.

Efter det inte har utförts några adekvata reproduktionsstudier på människa med metylprednisolon, ska detta läkemedel endast användas under graviditet efter noggrann utvärdering av nytta/riskförhållandet för modern och fostret.

En del kortikosteroider passerar placenta lätt. I en retrospektiv studie fann man en ökad incidens av låg födelsevikt hos barn vars moder använde kortikosteroider. Hos människa förefaller risken för låg födelsevikt vara dosrelaterad och kan minimeras genom att lägre kortikosteroiddoser används. Spädbarn till mödrar som fått högre doser kortikosteroider under graviditeten måste övervakas noga och utvärderas avseende tecken på binjurebarksinsufficiens, även om neonatal binjurebarksinsufficiens verkar vara sällsynt hos spädbarn som exponerats för kortikosteroider *in utero*.

Kortikosteroider har ingen känd effekt vid förlossning.

Katarakt har observerats hos spädbarn vars moder långtidsbehandlats med kortikosteroider under graviditeten.

Amning

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk. Kortikosteroider i bröstmjölken kan hämma tillväxten och störa den endogena produktionen av glukokortikoid hos spädbarn som ammas. Detta läkemedel ska endast användas under amning efter noggrann utvärdering av nytta/riskförhållandet för modern och spädbarnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det har inte gjorts någon systematisk utvärdering av effekten av kortikosteroider på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som yrsel, svindel, synstörningar och trötthet är möjliga efter behandling med kortikosteroider. Patienter med sådana biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar redovisas i tabell 3 indelade efter organsystem. Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd.

Organsystem	Biverkningar Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Opportunistiska infektioner, infektion, peritonit [†]
Blodet och lymfsystemet	Leukocytos
Immunsystemet	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet	Cushingoida symtom, suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, steroidutsättningssyndrom
Metabolism och nutrition	Metabol acidos, natriumretention, vätskeretention, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, försämrad glukostolerans, ökat behov av insulin (eller orala hypoglykemiska medel för diabetiker), lipomatos, ökad aptit (vilket kan leda till viktökning)
Psykiska störningar	Affektiva störningar (såsom nedstämdhet, eufori, affektlabilitet, psykiskt beroende, självmordstankar), psykotiska sjukdomar (såsom mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni), psykotiskt beteende, psykiska sjukdomar, personlighetsförändring, förvirring, oro/ångest, humörsvängningar, onormalt beteende, insomni och irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Epidural lipomatos, ökat intrakraniellt tryck (med papillödem [benign intrakraniell hypertension]), krampanfall, amnesi, kognitiv sjukdom, yrsel, huvudvärk
Ögon	Korioretinopati, katarakt, glaukom, exoftalmus, dimsyn (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan	Vertigo
Hjärtat	Kongestiv hjärtsvikt (känsliga patienter)
Blodkärl	Trombotiska händelser, hypertoni, hypotoni, rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Lungemboli, hicka
Magtarmkanalen	Peptiskt sår (med risk för perforation och blödning), intestinal perforation, gastrisk blödning, pankreatit, ulcerös esofagit, esofagit, utspänd buk, buksmärtor, diarré, dyspepsi, illamående
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzym (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT))
Hud och subkutan vävnad	Angioödem, hirsutism, petekier, ekkymos, hudatrofi, erytem, hyperhidros, striae, utslag, klåda, urtikaria, akne
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelsvaghet, myalgi, myopati, muskelatrofi, osteoporos, osteonekros, patologisk fraktur, neuropatisk artropati, artralgi, tillväxthämning
Njurar och urinvägar	Feokromocytomrelaterad kris, kan vara dödlig (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbunden menstruation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Försämrad sårhäkning, perifert ödem, trötthet, sjukdomskänsla
Undersökningar	Förhöjt intraokulärt tryck, nedsatt kolhydrattolerans, minskat blodkalium, ökat urinkalcium, ökat alkaliskt fosfat i blodet, ökat blodurea, försvagade reaktioner på hudtest*
Skador och	Kompressionsfraktur i ryggrad, senruptur

Organsystem	Biverkningar Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
förgiftningar och behandlingskomplikationer	

*Ej MedDRA-rekommenderad term

†Peritonit kan vara det främsta tecknet eller symtomet på gastrointestinal sjukdom som perforation, obstruktion eller pankreatit (se avsnitt 4.4).

Reumatiker kan drabbas av utsättningsyndrom när behandlingen avbryts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut överdosering av kortikosteroider leder inte till något kliniskt syndrom. Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av kortikosteroider är sällsynta. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering. Behandlingen är stödjande och symtomatisk. Metylprednison kan elimineras genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB04

Metylprednisolon är en potent antiinflammatorisk steroid. Det har en kraftigare antiinflammatorisk effekt än prednisolon och mindre tendens att orsaka natrium- och vätskeretention. I jämförelse med hydrokortison är metylprednisolons relativa styrka cirka fyra gånger högre.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för metylprednisolon är linjär och oberoende av administreringsväg.

Absorption

Metylprednisolon absorberas snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås cirka 1,5–2,3 timmar efter perorala doser till friska vuxna personer.

Den absoluta tillgängligheten för metylprednisolon hos friska försökspersoner är oftast hög (82 % till 89 %) efter peroral administrering.

Distribution

Metylprednisolon distribueras i stor utsträckning i vävnaderna, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjolk. Skenbar distributionsvolym är cirka 1,4 l/kg. Plasmaproteinbindningsgraden för metylprednisolon hos människa är cirka 77 %.

Den biologiska effekten (hypofyssuppression) varar cirka 1,5 dygn, vilket anses vara kort tid.

Metabolism

Hos människa metaboliseras metylprednisolon till inaktiva metaboliter i levern. De viktigaste är 20- α -hydroximetylprednisolon och 20- β -hydroximetylprednisolon. Metabolismen i levern sker främst via CYP3A4-enzymet. Se avsnitt 4.5 för en förteckning över läkemedelsinteraktioner baserad på CYP3A4-medierad metabolism.

Metylprednisolon kan, i likhet med många CYP3A4-substrat, även vara substrat till ABC-bäraren p-glykoprotein, ett transportprotein, och påverka distribution av och interaktion med andra läkemedel.

Eliminering

Genomsnittlig halveringstid i elimineringsfasen för totalt metylprednisolon ligger mellan 1,8 och 5,2 timmar. Total clearance är cirka 5 till 6 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den icke-kliniska databasen, i kombination med belägg från kliniska studier och biverkningar under övervakningen efter godkännandet för försäljning, ger stöd för metylprednisolontabletternas säkerhet som potenta antiinflammatoriska medel vid korttidsbehandling av inflammatoriska sjukdomar.

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet som utförts på mus, råtta, kanin och hund med intravenös, intraperitoneal, subkutan, intramuskulär och peroral administrering, visar inte några oväntade risker för människa. De toxiska verkningar som förekommit i studier av upprepad dosering är de som förväntas vid kontinuerlig exponering för exogena binjurebarkssteroider.

Karcinogen potential

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt i karcinogenicitetsstudier på gnagare. Varierande resultat har erhållits med andra glukokortikosteroider som testats avseende karcinogenicitet hos mus och råtta. Publicerade data tyder dock på att flera liknande glukokortikoider som budesonid, prednisolon och triamcinolonacetonid kan öka incidensen av hepatocellulära adenom och karcinom efter peroral administrering till hanrättor via dricksvattnet. Dessa tumorigena effekter inträffade vid doser som låg under de normala kliniska doserna angivna i mg/m².

Mutagen potential

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt avseende gentoxicitet. Dock var inte metylprednisolonsulfonat, som strukturellt liknar metylprednisolon, mutagent med eller utan metabol aktivering hos *Salmonella typhimurium* vid 250 till 2 000 μ g/platta, eller i en genmutationsanalys på däggdjursceller där man använde ovarieceller från kinesisk hamster och doser från 2 000 till 10 000 μ g/ml. Metylprednisolonsuleptanat inducerade inte reparationsrelaterad DNA-syntes i primära hepatocyter från råtta vid 5 till 1 000 μ g/ml. Dessutom visar en granskning av publicerade data att prednisolonfarnesylat (PNF), som strukturellt liknar metylprednisolon, inte var mutagent med eller utan metabol aktivering i stammar av *Salmonella typhimurium* eller *Escherichia coli* vid 312 till 5 000 μ g/platta. I fibroblastceller från kinesisk hamster orsakade PNF en lätt ökning av incidensen av strukturella kromosomavvikelser med metabol aktivering vid den högsta koncentration som testades, 1 500 μ g/ml.

Reproduktionstoxicitet

Kortikosteroider har visat sig försämra fertiliteten när det gavs till rättor. Hanrättor fick kortikosteron i doser om 0, 10 och 25 mg/kg/dygn via subkutan injektion en gång dagligen i 6 veckor, och parade sig sedan med obehandlade honrättor. Efter dag 15 minskades den höga dosen till 20 mg/kg/dygn. Färre parningspluggar observerades, vilket kan ha varit sekundärt till minskad vikt på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster var lägre.

Kortikosteroider har visat sig ha teratogena effekter hos många djurarter när de ges i doser motsvarande dosen till människan. I reproduktionsstudier på djur har glukokortikoider visat sig öka incidensen av missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar), embryofetal dödlighet (dvs. ökat antal resorptioner) och intrauterin tillväxthämning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Sackaros
Majsstärkelse
Kalciumstearat
Paraffin, flytande (endast 16 mg- och 32 mg-tabletter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 mg och 16 mg: 3 år.
32 mg: 5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

4 mg och 16 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.
32 mg: Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 mg tablett: PVC-bliester: 21 tabletter. HDPE-burk med barnskyddande lock: 30 och 100 tabletter.
16 mg tablett: HDPE-burk med barnskyddande lock: 50 tabletter.
32 mg tablett: HDPE-burk med barnskyddande lock eller glasbehållare: 20 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet får inte användas efter utgångsdatum.
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

4 mg tablett: 4493
16 mg tablett: 7363

32 mg tablett: 9288

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

4 mg-tablett

Datum för det första godkännandet: 8.2.1967

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

16 mg-tablett

Datum för det första godkännandet: 29.12.1976

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

32 mg-tablett

Datum för det första godkännandet: 11.6.1986

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.3.2024