

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solomet depot 40 mg/ml injektioneste, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää metyyliiprednisoloniasetaattia 40 mg.

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

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.
Valkoinen homogeeninen liete.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Systeemistä tai paikallista glukokortikoidihoitoa vaativat sairaustilat, erityisesti autoimmuunitaudit;

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

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

Iholeesioihin 20–60 mg (0,5–1,5 ml).

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Seuraavat varoitukset liittyvät paikallisesti annosteltavaan injektioon:

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

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

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

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

Tulehtuneeseen niveleeseen ei pidä injisoida steroideja.

Kortikosteroideja ei pidä injisoida epästabiileihin niveliin.

Aseptinen tekniikka on välttämätön infektioiden ja kontaminaation välttämiseksi.

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

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

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

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

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

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

Seuraavat varotoimet koskevat etupäässä kliinisesti merkittävää systeemistä altistusta:

Immunosuppressiiviset vaikutukset / infektioalttius

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

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

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

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

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

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

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

Veri ja imukudos

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

Vaikutukset immuunijärjestelmään

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

Vaikutukset umpieritykseen

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

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

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

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

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

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

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Psyykkiset häiriöt

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

Systeemisten steroidien käytön aikana voi ilmetä mahdollisesti vakavia psyykkisiä haittavaikutuksia. Oireita ilmenee tyypillisesti muutaman päivän tai viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Useimmat reaktiot häviävät joko annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen, tosin spesifistä hoitoa voidaan tarvita. Kortikosteroidien käytön lopettamisen yhteydessä on ilmoitettu psyykkisiä

vaikutuksia. Tällaisten vaikutusten esiintymistiheyttä ei tiedetä. Potilasta ja/tai häntä hoitavaa henkilöä on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos psyykkisiä oireita ilmenee, erityisesti jos potilaan epäillään olevan masentunut tai hautovan itsemurha-ajatuksia. Potilaan ja/tai häntä hoitavan henkilön on oltava tietoinen mahdollisista psyykkisistä vaikutuksista, joita voi ilmetä kortikosteroidiannosta pienennettäessä tai heti kortikosteroidien käytön loputtua.

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

Vaikutukset hermostoon

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on kouristuksia.

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

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

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

Vaikutukset silmiin

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

Näköhäiriö

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

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

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

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

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

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

Systeemisiä kortikosteroideja on käytettävä varoen ja vain kriittisissä tilanteissa potilaalle, jolla on

kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Potilaan vointia on seurattava huolellisesti, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai vastikään ollut sydäninfarkti (sydänlihaksen repeämää on raportoitu).

Systeemisiä kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on korkea verenpaine.

Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on sydänlääkitys, kuten digoksiini, koska kortikosteroidit voivat aiheuttaa elektrolyyttihäiriöitä/hypokalemiaa (ks. kohta 4.8).

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

Vaikutukset ruoansulatuskanavaan

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

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

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

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa akuutin haimatulehduksen.

Vaikutukset maksaan ja sappeen

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, kuten akuutti maksatulehdus tai maksaentsyymipitoisuuksien nousu, voi johtua syklisesti 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 asianmukainen seuranta on tarpeen.

Vaikutukset luustoon ja lihaksiin

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

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

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

Skleroderman munuaiskriisi

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

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

Tutkimukset

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

Vammat, myrkytykset ja toimenpiteisiin liittyvät komplikaatiot

Systeemisiä kortikosteroideja ei pidä käyttää traumaattisen aivovaurion hoitoon.

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

Muut varoitukset

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Eryteisesti imeväisten ja lasten pitkäaikaiseen kortikosteroidihoitoon liittyy kallonsisäisen paineen suurenemisriski.

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa lapselle haimatulehduksen.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

CYP3A4:n estäjät: CYP3A4-aktiivisuutta estävät lääkeaineet pienentävät yleensä maksapuhdistumaa ja suurentavat CYP3A4-substraatteina toimivien lääkeaineiden (kuten metyyliprednisolonin)

pitoisuutta veressä. Kun potilas käyttää myös CYP3A4:n estäjää, metyyliprednisolonin annosta on ehkä muutettava steroideihin liittyvän toksisuuden välttämiseksi.

Yhteiskäytön 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.

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

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

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

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

Metyyliprednisolonin ja takrolimuusin samanaikainen anto voi pienentää takrolimuusipitoisuutta.

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

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

Metyyliprednisoloni voi vaikuttaa isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Jotkut kortikosteroidit läpäisevät istukan helposti. Retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin, että kortikosteroideja käyttäneille äideille syntyi tavallista enemmän pienen syntymäpainon omaavia

lapsia. Vaikka lisämunaisten vajaatoiminta on harvinainen lapsilla, jotka ovat sikiöaikanaan altistuneet kortikosteroideille, suurille kortikosteroidiannoksille altistuneita lapsia on seurattava tarkoin ja heidät on tutkittava lisämunaisten vajaatoiminnan riskin varalta.

Kortikosteroidien vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

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

Imetys

Kortikosteroidit erittyvät ihmisen rintamaitoon.

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

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

Hedelmällisyys

Ei ole näyttöä siitä, että kortikosteroidit heikentäisivät hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Taulukko 2: Haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan

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

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

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

		fosfataasiarvojen kohoaminen; silmapaineen kohoaminen; hiilihydraatti-toleranssin heikkeneminen; virtsan kalsiumpitoisuuden suureneminen; ihotestireaktioiden vaimeneminen
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	<i>Tuntematon</i>	Jännerepeämä (etenkin akillesjänteessä), selkärangan puristusmurtuma

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 ei liity kliinistä oireyhtymää. Kortikosteroidien yliannostuksen on vain harvoin ilmoitettu aiheuttaneen akuuttia toksisuutta ja/tai kuolemia. Yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä, joten potilaalle tulisi antaa tavanomaista peruselintoimintoja tukevaa hoitoa ja oireenmukaista hoitoa. Metyyliprednisoloni on dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Glukokortikoidit mukaan lukien metyyliiprednisoloni vaimentavat tai estävät monien erilaisten ärsykkeiden, kuten mekaanisten, kemiallisten, infektioiden tai immunologisten tekijöiden ja säteilyn aiheuttamaa immuuni- ja tulehdusvastetta. Glukokortikoidien vaikutus on siis pääasiassa palliatiivista.

Metyyliprednisoloni on vahva, tulehdusta lievittävä steroidi. Sen tulehdusta estävä vaikutus on paljon voimakkaampi kuin prednisolonilla, ja se aiheuttaa sitä vähemmän natrium- ja nesteretenttiota.

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

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

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

Metyyliiprednisolonilla on ainoastaan heikko mineralokortikoidivaikutus.

5.2 Farmakokinetiikka

Metyyliiprednisolonin farmakokinetiikka on lineaarinen ja antoreitistä riippumaton.

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Metyyliiprednisoloni metaboloituu ihmisen maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Metabolia maksassa tapahtuu pääosin CYP3A4-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Kortikosteroidit ovat aiheuttaneet eläinkokeissa huuli- ja suulakihalkioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Povidoni
Bentsyylialkoholi
Makrogoli 3000
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Muut ohjeet: Ravistettava tasa-aineiseksi ennen käyttöä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9408

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.9.2018