

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methylprednisolone Orion 125 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Methylprednisolone Orion 250 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Methylprednisolone Orion 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Methylprednisolone Orion 1 000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhden injektiopullon sisältämä määrä metyyliprednisoloninatriumsuksinaattia vastaa 125 mg:aa, 250 mg:aa, 500 mg:aa tai 1 000 mg:aa metyyliprednisolonia. Liuottamalla (injektionesteisiin käytettävä vesi) käytökuntoon saatetun liuoksen pitoisuus on 62,5 mg/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

*Injektiokuiva-aine, liuosta varten:* Valkoinen tai lähes valkoinen, amorfinen kiinteä aine.  
*Käyttövalmis liuos:* Kirkas, ei näkyviä hiukkasia.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

*Umpierityssairaudet:* Primaarinen ja sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta. Huomaa: Ensisijainen lääkehoito on hydrokortisoni tai kortisoni; tarvittaessa käytetään synteettisiä analogeja yhdessä mineralokortikoidien kanssa. Hoitoa täydentävä mineralokortikoidi on erityisen tärkeä pediatrialle potilaille. Akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta (ensisijainen lääkehoito on hydrokortisoni tai kortisoni; täydentävää mineralokortikoidia voidaan tarvita, erityisesti synteettisiä analogeja käytettäessä).

Ennen leikkausta ja äkillisissä traumoissa tai sairauksissa potilaille, joilla on diagnosoitu lisämunuaiskuoren vajaatoiminta. Synnyntäinen lisämunuaiskuoren hyperplasia. Muu kuin märkäinen kilpirauhastulehdus. Hyperkalseeminen kriisi, esim. syövän yhteydessä.

*Reumasairaudet (akuuttien pahenemisvaiheiden aikana lyhykestoisen lääkityksen lisähoitona laskimoon tai lihakseen):* Akuutti ja subakuutti bursiitti; akuutti kihtiartiitti; akuutti ei-spesifinen tenosynoviitti; selkärankareuma; epikondyliitti; posttraumaattinen nivelrikko; psoriaasiartiitti; nivelreuma, myös lastenreuma (pieniannoksinen ylläpitohoito voi olla tarpeen); nivelrikkoon liittyvä synoviitti.

*Sidekudossairaudet (pahenemisvaiheen aikana tai ylläpitohoitona valikoiduissa tapauksissa):* Reumasairauksien aiheuttama akuutti sydäntulehdus; Goodpasturen oireyhtymä; valtimoiden kyhmytulehdus (*polyarteritis nodosa*); systeeminen dermatomyosiitti (polymyosiitti); systeeminen *lupus erythematosus*, myös SLE-nefriitti (*lupus nephritis*).

*Ihosairaudet:* Pemfigus (rakkulatauti); vaikea *erythema multiforme* (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

*Allergiasairaudet:* Hoitoon vastaamattomat allergiasairaudet, kuten astma, akuutti ei-infektiivinen kurkunpään turvotus (ensisijainen lääkehoito on adrenaliini), lääkkeen aiheuttamat yliherkkyysoireet, seerumitauti ja nokkosihottuma-tyyppinen verensiirtoreaktio.

*Silmäsairaudet:* Vaikeiden akuuttien ja kroonisten allergisten ja tulehduksellisten silmäsairauksien systeeminen hoito; infektio silmän etuosassa; silmän *herpes zoster* -infektio, silloin kun kortikosteroidi yhdistetään sopivaan viruslääkitykseen; keratiitti; näköhermon tulehdus (*neuritis optica*); uveitti; iriitti, iridosykliitti; korioretiniitti, sympaattinen oftalmia.

*Ruuansulatuselimistö:* Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen akuuttien pahenemisvaiheiden systeeminen hoito.

*Hengitystiesairaudet:* Aspiraatiokeuhkokuume; beryllioosi; Löfflerin oireyhtymä, joka ei vastaa muuhun hoitoon riittävästi; oireinen sarkoidoosi; leimahtava tai disseminoitunut tuberkuloosi riittävän tuberkuloosilääkityksen kanssa.

*Pneumocystis carinii* -keuhkokuume (*keskivaikeiden ja vaikeiden infektioiden liittännäishoitona*) *AIDS*-potilailla: Hyviä hoitotuloksia on saatu, kun *AIDS*-potilaiden keskivaikean tai vaikean *Pneumocystis carinii* -keuhkokuumeen *Pneumocystis*-hoitoa on täydennetty kortikosteroidilla 72 tunnin kuluessa lääkitymisen aloittamisesta. Koska tuberkuloosin reaktivaatio on lisääntynyt *AIDS*-potilailla, on harkittava antimykobakteriaalista hoitoa, jos näille riskipotilaille annetaan kortikosteroideja. Potilaita on seurattava myös muiden latenttien infektioiden aktivoitumisen varalta.

*Verisairaudet:* Hankinnainen (autoimmuuni) hemolyyttinen anemia; synnynnäinen hypoplastinen anemia; kortikosteroidihoitoon vastaavat erytroblastopeniat, kuten Blackfan-Diamondin oireyhtymä; aikuisten idiopaattinen trombosytopeninen purppura vain laskimoon annettavassa hoidossa (anto lihakseen on vasta-aiheinen); aikuisten sekundaarinen trombosytopenia.

*Neoplasmat:* Aikuisten lymfooman ja leukemian sekä lasten akuutin leukemian palliatiivinen hoito.

*Munuaissairaudet:* Nefroottinen oireyhtymä (idiopaattisesta tai sekundaarisesta systeemisestä *lupus erythematosuksesta* johtuva): munuaissairauksien remission induktio potilaille, joilla ei ole uremiaa.

*Hermostosairaudet:* Esimerkiksi pesäkekovettumataudin akuutit pahenemisvaiheet; aivoturvotus (aivokasvainten säde- tai leikkaushoidon yhteydessä); akuutti selkäydinvamma (hoito on aloitettava 8 tunnin kuluessa vammasta).

*Sydän- ja verisuonisairaudet:* Esimerkiksi lisämunuaiskuoren vajaatoiminta tai sokki, joka ei vastaa tavanomaiseen hoitoon ja kun lisämunuaisten vajaatoiminta on mahdollinen. (Ensisijainen lääkehoito on yleensä hydrokortisoni). Silloin kun mineralokortikoidivaikutusta ei haluta, metyyliprednisolonilla voi olla suotuisampi vaikutus.)

Vaikka asiaa ei ole perusteellisesti selvitetty kliinisissä kontrolloiduissa (kaksoissokko-, lume-) tutkimuksissa, eläintutkimusten mukaan Methylprednisolone Orionista voi olla hyötyä vakiohoitoon (esim. nesteytykseen) vastaamattomassa verenvuotosokissa, traumaattisessa sokissa tai kirurgisessa sokissa. Katso myös kohta 4.4.

*Elinsiirrot:* Elinsiirteiden hyljintäreaktion esto tai hoito.

*Muut sairaudet:* Vaikea tuberkuloosin aiheuttama aivokalvotulehdus, silloin kun kortikosteroidi yhdistetään sopivaan tuberkuloosilääkitykseen. Akuutti vaikea trikinelloosi, jossa on hermosto- tai sydänoireita. Solunsalpaajien aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun esto.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

**Tämä valmiste injisoidaan laskimoon tai lihakseen tai infusoidaan laskimoon. Hätätilanteessa valmiste on injisoitava laskimoon.**

*Liitännäishoito henkeä uhkaavissa tiloissa:* Methylprednisolone Orionia (metyyliprednisoloninatriumsuksinaatti) annetaan 30 mg/kg laskimoon vähintään 30 minuutin ajan. Antoa voidaan toistaa 4–6 tunnin välein 48 tunnin ajan.

*Intermittoiva annostus:* Seuraavaa annostusta suositellaan kortikosteroideihin vastaavien tilojen pahenemisvaiheisiin ja/tai vakiohoitoon vastaamattomiin tiloihin (esim. SLE-nefriitti, nivelreuma): Reumasairaus: 1 g/vrk laskimoon 1, 2, 3 tai 4 päivän ajan tai 1 g/kuukausi laskimoon 6 kuukauden ajan.

LED: 1 g/vrk laskimoon 3 päivän ajan.

Pesäkekovettumatauti: 1 g/vrk laskimoon 3 päivän ajan tai 1 g/vrk laskimoon 5 päivän ajan.

Turvotus, esim. glomerulonefriitti, SLE-nefriitti: 30 mg/kg laskimoon joka toinen päivä 4 päivän ajan tai 1 g/vrk laskimoon 3, 5 tai 7 päivän ajan.

Hoitoa annetaan vähintään 30 minuutin ajan, ja antoa voidaan toistaa, jos paranemista ei ole nähtävissä viikon kuluessa tai jos potilaan tila vaatii sitä.

*Solunsalpaajien aiheuttaman pahoinvoinnin esto:* Lievää tai keskivaikeaa pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoido: 250 mg Methylprednisolone Orionia laskimoon vähintään 5 minuutin ajan 1 tunti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista sekä hoidon aloitus- ja lopetushetkellä. Vaikutusta voidaan tehostaa antamalla Methylprednisolone Orionia aloitusannoksen yhteydessä klooritettuja fentiatsiineja.

*Vaikeaa pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoido:* 250 mg Methylprednisolone Orionia laskimoon vähintään 5 minuutin ajan yhdessä sopivan metoklopramidi- tai butyrofenoniannoksen kanssa 1 tunti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Tämän jälkeen 250 mg Methylprednisolone Orionia laskimoon solunsalpaajan annon aloitus- ja lopetushetkellä.

*Akuutti selkäydinvamma: Hoito on aloitettava 8 tunnin kuluessa vammasta.*

Hoito aloitettu 3 tunnin kuluessa vammasta: 30 mg/kg boluksena laskimoon 15 minuutin ajan, sitten 45 minuutin hoitotauko. Tämän jälkeen 5,4 mg/kg/h jatkuvana laskimoinfuusiona 23 tunnin ajan.

Hoito aloitettu 3–8 tunnin kuluessa vammasta: 30 mg/kg boluksena laskimoon 15 minuutin ajan, sitten 45 minuutin hoitotauko. Tämän jälkeen 5,4 mg/kg/h jatkuvana laskimoinfuusiona 47 tunnin ajan.

Infuusiopumpulle on oltava erillinen laskimoportti (port-a-cath).

*Pneumocystis carinii -keuhkokuume AIDS-potilailla:* Suositusannostus on 40 mg Methylprednisolone Orionia 6–12 tunnin välein, siten että annosta pienennetään vähitellen enintään 21 päivän ajan tai kunnes *Pneumocystis*-hoito lopetetaan. Hoito on aloitettava 72 tunnin kuluessa *Pneumocystis*-hoidon aloittamisesta.

*Muissa käyttöaiheissa* aloitusannos on 10–500 mg hoidettavan tilan mukaan. Suuria annoksia voidaan hetkellisesti tarvita vaikeiden akuuttien tilojen hoitoon. Enintään 250 mg aloitusannosten laskimoon annos on kestävä vähintään 5 minuuttia ja tätä suurempien annosten vähintään 30 minuuttia. Tämän jälkeen mahdollisesti annettavat annokset voidaan antaa laskimoon tai lihakseen potilaan vasteen ja kliinisen tilan mukaan. Kortikosteroidihoito on tavanomaisen hoidon liitännäishoito, se ei korvaa sitä.

### Pediatriset potilaat

Annostusta vastasyntyneille ja lapsille voidaan pienentää mutta sen on perustuttava sairauden vaikeusasteeseen ja hoitovasteeseen pikemminkin kuin potilaan ikään ja kokoon. Vähimmäisannos on 0,5 mg/kg/vrk.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Metyyliprednisoloninatriumsuksinaattia ei saa antaa

- potilaalle, jolla on systeeminen sieninfektio
- potilaalle, joka on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- selkäydinnesteeseen.

Immunosuppressiivisia kortikosteroidiannoksia saavalle potilaalle ei saa antaa eläviä tai heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### 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 immuniteettiin 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 immuniteettia.

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

Kortikosteroidien merkitys sepsissä sokissa on ollut kiistanalainen; ensimmäisissä tutkimuksissa on ilmoitettu sekä suotuisia että haitallisia vaikutuksia. Äskettäin on esitetty, että kortikosteroidilisästä olisi hyötyä sepsissä sokissa, johon liittyy lisämunuaisten vajaatoiminta. Kortikosteroidien rutiinikäyttöä sepsissä sokissa ei kuitenkaan suositella. Systemaattinen katsaus ei tukenut lyhyen suuriannoksisen kortikosteroidihoidon käyttöä. Meta-analyysit ja katsaus viittaavat kuitenkin siihen, että pitempi (5–11 vrk) pienannoksinen 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-aivolisäke-lisämunuaisakselin toimintaa (sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta). Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan vaikeusaste ja kesto vaihtelevat potilaan, annoksen, antovälin, antoajankohdan ja glukokortikoidihoidon keston mukaan. Tämä vaikutus voidaan minimoida antamalla lääke joka toinen päivä.

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 hormonihoido. 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, mielialanvaihte luja, 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 kehotettava 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.

Eriytyistä varovaisuutta on noudatettava silloin, kun systeemisten kortikosteroidien käyttöä harkitaan potilaille, joilla itsellään tai joiden lähisukulaisilla on tai on ollut vakavia mielialahäiriöitä. Niitä ovat esimerkiksi masennus tai maanis-depressiivinen sairaus sekä aikaisemmat steroidien aiheuttamat psykoosit.

Tiheä seuranta on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on tai on ollut vakavia mielialahäiriöitä (etenkin aikaisempi steroidipsykoosi).

#### 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*).

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

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

#### Vaikutukset silmiin

Sarveiskalvon puhkeamisriskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava silloin, kun kortikosteroideja käytetään silmän *herpes simplex*-infektion yhteydessä. Tiheä seuranta on tarpeen myös hoidettaessa potilaita, joilla on silmänpainetauti (tai joiden perheessä on silmänpainetautia).

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

Kortikosteroidihoitoon on liitetty korioretinopatia, joka voi johtaa verkkokalvon irtaumaan.

#### 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.

#### Vaikutukset sydämeen

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. Tiheä seuranta on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai joilla on hiljattain ollut sydäninfarkti (sydämen repeämiä on raportoitu).

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka saavat kardioaktiivisia lääkkeitä, kuten digoksiinia, steroidien aiheuttaman elektrolyytitasapainon häiriön / kaliumvajeen vuoksi (ks. kohta 4.8).

#### Vaikutukset verisuonistoon

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

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 ruuansulatuskanavaan

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 myös peittää peritoniitin tai muita ruuansulatuskanavan häiriöihin liittyviä oireita ja merkkejä. Tällaisia häiriöitä voivat olla esimerkiksi maha-suolikanavan puhkeama tai tukos tai haimatulehdus.

Yhdistelmähoidossa tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) kanssa maha-suolikanavan haavojen kehittymisriski on suurentunut.

Systeemisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava huolellisesti potilaille, joilla on jokin seuraavista tiloista, ja potilaita on seurattava tiheään:

- haavainen paksusuolitulehdus
- perforaatio, paise tai muu pyogeeninen infektio
- divertikuliitti
- äskettäinen suoliston anastomoosi
- peptinen haavauma.

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa akuutin haimatulehduksen.

#### Vaikutukset maksaan ja sappeen

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, kuten akuutti maksatulehdus tai maksaentsyymipitoisuuksien nousu, voi johtua syklistä laskimoon annetusta metyyliiprednisolonista (yleensä aloitusannoksella, joka on vähintään 1 g/vrk). Harvinaisia maksatoksisuustapauksia on raportoitu. Näiden ilmaantumiseen voi kuluu 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 hengitysilhaksiin ja aiheuttaa jopa nelirajahalvauksen. Kreatiiniinenaasiarvo 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 kortikosteroidihoitoon, kuten metyyliiprednisolonihoitoon, yhteydessä. 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 ole tarkoitettu traumaattisen aivovaurion hoitoon, eikä niitä siksi pidä käyttää tähän tarkoitukseen. Monikeskustutkimuksen tulosten mukaan kuolleisuus lisääntyi vammaa seuranneiden kahden viikon ja 6 kuukauden kuluttua metyyliiprenisolonia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tämän syy-yhteyttä metyyliiprenisolonihoitoon 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.

Metyyliiprenisolonin ja fluorokinolonien samanaikainen anto suurentaa erityisesti iäkkäiden potilaiden jännerepäämän 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 akuuteimmissa tapauksissa. Tämä haittavaikutus voidaan tavallisesti välttää tai ainakin minimoida antamalla hoitoa vain joka toinen päivä.

Erityisesti imeväisten ja lasten pitkäaikaiseen kortikosteroidihoitoon liittyy kallonsisäisen paineen suurenemisriski.

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa lapselle haimatulehduksen.

#### Yhden injektiopullon natriumsisältö

125 mg: alle 1 mmol (23 mg), ”ei sisällä natriumia”

250 mg: 1,15 mmol (26,58 mg)

500 mg: 2,31 mmol (53,18 mg)

1 000 mg: 4,62 mmol (106,36 mg)

Valmisteen natriumsisältö on otettava huomioon, jos potilas noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota.

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

Metyyliprednisoloni on sytokromi P450 -entsyymin substraatti, joka metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin 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, aprepitantti, fosaprepitantti, HIV-proteaasin estäjät (esim. indinaviiri ja ritonaviri), siklosporiini ja etinyyliestradioli/noretisteroni. Myös greippimehu on CYP3A4:n estäjä.

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

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

CYP3A4-substraattit: 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.
Antikoliiniesteraasit	Steroidit voivat vähentää antikoliiniesteraasien vaikutusta <i>myasthenia gravis</i> -tapauksissa.
Antihyperglykeemiset lääkkeet	Koska kortikosteroidit saattavat suurentaa verensokeripitoisuutta, antihyperglykeemisten lääkkeiden annoksia on ehkä muutettava.
Antihypertensiivit	Kortikosteroidit estävät kaikkien antihypertensiivien verenpainetta alentavaa vaikutusta.
Aromataasin estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidin aiheuttama lisämunuaisen suppressio voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia umpierityksen muutoksia.
Immuunivastetta heikentävät lääkeaineet	Metyyliprednisolonilla on additiivisia immunosuppressiivisia vaikutuksia samanaikaisessa annossa muiden immuunivastetta heikentävien lääkeaineiden kanssa; tämä voi lisätä sekä hoitovaikutuksia että haittavaikutuksia.
Mifepristoni	Kortikosteroidien vaikutus saattaa olla heikentynyt 3–4 päivän ajan mifepristonin jälkeen.
Tulehduskipulääkkeet - Asetyylisalisyylihappo suurina annoksina	1) Kortikosteroidien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi suurentaa ruuansulatuselimistön verenvuotojen ja haavaumien riskiä. 2) Metyyliprednisoloni saattaa suurentaa suurina annoksina käytetyn asetyylisalisyylihapon puhdistumaa. Metyyliprednisolonilääkityksen lopettamista seuraava seerumin salisylaattipitoisuuden suureneminen saattaa lisätä salisylaattitoksisuutta.
Kaliumvajeen aiheuttavat aineet	Potilasta on seurattava tarkoin kortikosteroidien ja kaliumvajetta aiheuttavien aineiden (kuten diureettien, amfoterisiini B:n, laksatiivien) samanaikaisessa käytössä hypokalemian riskin

	vuoksi. Tämä riski suurenee myös kortikosteroidien ja ksantiinin, sydänglykosidien tai beeta-2-agonistien samanaikaisessa käytössä.
--	---

#### Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuus- ja stabiileettiongelmien välttämiseksi metyyliiprednisoloninatriumsuksinaatti suositellaan annettavaksi erillään muista laskimoon annettavista lääkkeistä.

Metyyliiprednisoloninatriumsuksinaattiliuoksen kanssa fysikaalisesti yhteensopimattomia lääkkeitä ovat allopurinolinatrium, doksapraamihydrokloridi, tigesykliini ja diltiatseemihydrokloridi. Näiden lisäksi yhteensopimattomuuksia on myös kalsiumglukonaatin, vekuroniumbromidin, rokuroniumbromidin, sisatrakuuribesilaatin, glykopyrrolaatin ja propofolin kanssa (ks. lisätietoja kohdasta 6.2).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Kortikosteroidien kyky läpäistä istukka vaihtelee yksittäisten lääkeaineiden kesken, mutta metyyliiprednisoloni kuitenkin läpäisee istukan.

Tiineille eläimille annetut kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa poikkeamia sikiön kehitykseen, esimerkiksi suulakihalkioita ja sikiön kasvun hidastumista, ja ne voivat vaikuttaa aivojen kasvuun ja kehittymiseen. Ei ole näyttöä siitä, että kortikosteroidien anto raskaana oleville naisille aiheuttaisi synnyntäisten epämuodostumien, kuten suulakihalkioiden, lisääntymistä. Kuitenkin jos kortikosteroideja käytetään pitkäaikaisesti tai toistuvasti raskauden aikana, ne saattavat lisätä sikiön kasvun hidastumisen riskiä. Vastasyntyneellä voi teoriassa ilmetä lisämunuaisten vajaatoimintaa, jos sikiö on altistunut kortikosteroideille ennen syntymää, mutta yleensä lisämunuaisten vajaatoiminta häviää synnytyksen jälkeen itsestään ja on harvoin kliinisesti merkittävää. Lapsia, joiden äiti on saanut huomattavia kortikosteroidimääriä raskausaikana, pitää tarkkailla huolellisesti, ja heidät pitäisi tutkia lisämunuaisten vajaatoiminnan poissulkemiseksi. Kuten kaikkia lääkkeitä, kortikosteroideja tulee määrätä vain, jos hyödyt äidille ja lapselle ovat riskejä suuremmat. Kuitenkin jos kortikosteroidit ovat välttämättömiä, voidaan potilaita, joiden raskaus etenee normaalisti, hoitaa niin kuin he eivät olisi raskaana.

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

#### Imetys

Kortikosteroidit erittyvät pieninä määrinä rintamaitoon, mutta enintään 40 mg:n päivittäiset metyyliiprednisoloniannokset eivät todennäköisesti aiheuta systeemisiä vaikutuksia lapsessa. Lapsilla, joiden äidit käyttävät tätä suurempia annoksia, voi olla jonkin verran lisämunuaisten suppressiota, mutta imetyksen hyödyt ovat luultavasti suuremmat kuin teoreettinen riski.

#### Hedelmällisyys

Ei ole näyttöä siitä, että kortikosteroidit heikentäisivät hedelmällisyyttä. Naisilla kortikosteroidihoito saattaa aiheuttaa kuukautiskierron epäsäännöllisyyttä.

### **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, kiertoahuimausta, 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: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset

( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 2: Haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan**

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	<i>Tuntematon</i>	Tuumorilyysioireyhtymä, Kaposin sarkooma
<i>Infektiot</i>	<i>Yleiset</i>	Infektio (ks. kohta 4.4)
	<i>Tuntematon</i>	Opportunistinen infektio (ks. kohta 4.4)
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Tuntematon</i>	Leukosytoosi
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Tuntematon</i>	Lääkeyliherkkyysreaktiot (mukaan lukien anafylaktiset ja sitä muistuttavat reaktiot, joihin voi liittyä verenkiertosokki, sydämenpysähdys, bronkospasmi)
<i>Umpieritys</i>	<i>Yleiset</i>	Elimistön oman kortikotropiini- ja kortisolierityksen esto (pitkäaikaishoidossa), Cushingin oireyhtymän kaltainen tila
	<i>Tuntematon</i>	Hypopituitarismi, steroidien vieroitusoireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Yleiset</i>	Natriumretentio, nesteretentio
	<i>Tuntematon</i>	Glukoositoleranssin heikkeneminen, hypokaleeminen alkaloosi, dyslipidemia, metabolinen asidoosi, insuliinin (tai diabeetikon suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkkeiden) tarpeen lisääntyminen, negatiivinen typpitasapaino (proteiinikatabolian vuoksi), veren ureapitoisuuden suureneminen, ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painonnousuun), lipomatoosi, epiduraalinen lipomatoosi
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	<i>Yleiset</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, ärtyvyys
<b><i>Hermosto</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Kallonsisäisen paineen suureneminen (johon liittyy papilledeema [hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen suureneminen]), konvulsiot, muistinmenetykset, kognitiivinen toimintahäiriö, heitehuimaus, päänsärky
<b><i>Silmät</i></b>	<i>Yleiset</i>	Kaihi
	<i>Tuntematon</i>	Eksoftalmus, glaukooma, korioretinopatia, sarveiskalvon ohentuminen, kovakalvon ohentuminen, papilledeema ja mahdolliset näköhermon vauriot, silmän virus- tai sieninfektion paheneminen, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
<b><i>Kuulo ja tasapainoelin</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Kiertohuimaus
<b><i>Sydän</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (alttiilla potilailla), sydämen rytmihäiriö
<b><i>Verisuonisto</i></b>	<i>Yleiset</i>	Hypertensio
	<i>Tuntematon</i>	Hypotensio, tromboottiset tapahtumat
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Hikka, keuhkoembolia
<b><i>Ruuansulatuselimistö</i></b>	<i>Yleiset</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, ruokatorven kandidiaasi, oksentelu, paha maku suussa
<b><i>Maksa ja sappi</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Maksatulehdus, maksaentsyymipitoisuuksien nousu
<b><i>Iho ja ihonalainen kudos</i></b>	<i>Yleiset</i>	Mustelmat, ihon atrofia, akne
	<i>Tuntematon</i>	Angioedeema, petekia, teleangiektasia, stria, ihon

		hypo-/hyperpigmentaatio, hirsutismi, ihottuma, eryteema, kutina, urtikaria, liihakiloilu
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></b>	<i>Yleiset</i>	Kasvun hidastuminen (lapsilla), luukato, lihasheikkous
	<i>Tuntematon</i>	Luukuolio, patologiset luunmurtumat, lihasten surkastuminen, lihassairaus, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, lihaskipu
<b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Skleroderman munuaiskriisi*
<b><i>Sukupuolielimet ja rinnat</i></b>	<i>Tuntematon</i>	Epäsäännöllinen kuukautisvuoto, amenorrea
<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>	<i>Yleiset</i>	Haavan paranemisen heikkeneminen
	<i>Tuntematon</i>	Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa, ääreisturvotus, väsymys, huonovointisuus, vieroitusoireet
<b><i>Tutkimukset</i></b>	<i>Yleiset</i>	Veren kaliumpitoisuuden pieneneminen
	<i>Tuntematon</i>	Alaniiniaminotransaminaasi (ALAT), aspartaattiaminotransaminaasi (ASAT) ja veren alkalisten fosfataasiarvojen suureneminen; silmänpaineen kohoaminen; hiilihydraattitoleranssin heikkeneminen; virtsan kalsiumpitoisuuden suureneminen; ihotestireaktioiden vaimeneminen
<b><i>Vammat ja myrkytykset</i></b>	<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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Kortikosteroidien 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: glukokortikoidit, ATC-koodi: H02AB04

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

Metyyliprednisoloninatriumsuksinaatin metaboliset ja tulehdusta lievittävät vaikutukset ovat samankaltaisia kuin metyyliiprednisolonilla. Nämä kaksi lääkeainetta ovat samanlaisia biologisen aktiivisuuden suhteen parenteraalisessa annossa ja ekvimolaarisina määrinä. Laskimoon annetun metyyliiprednisoloninatriumsuksinaatin suhteellisen vaikutuksen voimakkuus on vähintään nelinkertainen verrattuna hydrokortisoninatriumsuksinaattiin laskettuna eosinofiilimäärän pienenemisen perusteella. Sama koskee suun kautta otettavan metyyliiprednisolonin ja hydrokortisonin suhteellisen vaikutuksen voimakkuutta.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Metyyliprednisolonin farmakokineetiikka on lineaarinen ja antoreitistä riippumaton.

Metyyliprednisolonin pitoisuus plasmassa mitattiin suuren erotuskäyvän nestekromatografiamäärityksen (HPLC) avulla. Kun 14 terveelle aikuiselle miehelle annettiin 40 mg metyyliiprednisoloninatriumsuksinaattia lihakseen, yhdessä tunnissa saavutettu enimmäispitoisuus plasmassa oli keskimäärin 454 ng/ml. Kahdentoista tunnin kuluttua lääkkeen annosta plasman metyyliiprednisolonin pitoisuus oli pienentynyt arvoon 31,9 ng/ml. Kahdeksantoista tunnin kuluttua lääkkeen annosta plasmassa ei todettu metyyliiprednisolonia enää lainkaan. AUC (area under the curve) -arvon perusteella lihakseen annetun metyyliiprednisoloninatriumsuksinaatin täydellinen imeytyminen oli sama kuin vastaavalla, laskimoon annetulla lääkemäärällä.

Tutkimustulosten mukaan metyyliiprednisoloninatriumsuksinaatin esteröity muoto muuntuu nopeasti ja täydellisesti aktiiviseksi muodokseen (metyyliiprednisoloniksi) antoreitistä riippumatta. Sitoutumattoman metyyliiprednisolonin imeytymisaste todettiin yhtä suureksi annossa laskimoon ja lihakseen ja merkitsevästi suuremmaksi kuin metyyliiprednisolonin annossa suun kautta oraaliuoksena ja tabletteina. Metyyliiprednisoloni jakautuu kudoksiin laajasti, läpäisee veri-aivoesteen ja erittyy rintamaitoon. Noin 77 % metyyliiprednisolonista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin.

Metyyliiprednisoloni metaboloituu ihmisen maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista tärkeimmät ovat 20-alfa-hydroksimetyyliiprednisoloni ja 20-beeta-hydroksimetyyliiprednisoloni. Metabolia maksassa tapahtuu pääosin CYP3A4-entsyymin (CYP3A4-välitteiseen metaboliaan liittyvät yhteisvaikutukset, ks. kohta 4.5) välityksellä.

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.

Muiden CYP3A4-substraattien tavoin metyyliiprednisoloni saattaa olla myös ABC-kuljettajaproteiinin substraatti (ABC-kuljettajaproteiinin p-glykoproteiini). Tällä voi olla merkitystä kudoksiin jakautumisen ja muiden lääkeaineiden kanssa ilmenevien yhteisvaikutusten suhteen.

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta. Metyyliprednisoloni on dialysoitavissa hemodialyysin avulla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

#### Mutageenisuus:

Mahdollisista geneettisistä mutaatioista tai kromosomimutaatioista ei saatu näyttöä, kun lääkeainetta testattiin rajoitetuissa tutkimuksissa bakteeri- ja nisäkäsoluilla.

#### Karsinogeenisuus:

Karsinogeenisuutta ei ole tutkittu eläimillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa, sillä lääke on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen käyttöön. Tähän mennessä tehdyissä tutkimuksissa ei ole löytynyt merkkejä karsinogeenisesta aktiivisuudesta.

#### Lisääntymistoksisuus:

Sellaisia lisääntymistä tai hedelmällisyyttä koskevia eläintutkimuksia, joissa olisi erityisesti tutkittu vaikutuksia hedelmällisyyden heikkenemiseen, ei ole tehty. Ei ole näyttöä siitä, että kortikosteroidit heikentävät hedelmällisyyttä.

Metyyliprednisolonilla tiineyden aikana hoidettujen hiirten jälkeläisillä havaittiin suulakihalkioiden lisääntymistä. Metyyliprednisolonia annettiin hiirille sellaisia määriä, jotka vastaavat yleisesti ihmisen suun kautta otettavia annosmääriä.

Metyyliprednisolonilla tiineyden aikana hoidettujen rottien jälkeläisillä havaittiin sydän- ja verisuonivikojen ja alentuneen kehonpainon lisääntymistä. Metyyliprednisolonia annettiin rotilla sellainen määrä, joka vastaa ihmisen suun kautta otettavaa annosmäärää mutta joka oli toksinen emoilta. Toisessa tutkimuksessa ei sen sijaan havaittu teratogeenista vaikutusta rotilla, jotka saivat metyyliiprednisolonia sellaisia määriä, jotka vastaavat < 1–18-kertaisesti yleisesti ihmisen suun kautta otettavia annosmääriä. Metyyliprednisolonilla tiineyden aikana hoidettujen kaniinien jälkeläisillä raportoitiin runsasta sikiökuolleisuutta ja erilaisia keskushermoston ja luuston epämuodostumia. Metyyliprednisolonia annettiin kaneille ihmisen annoksia pienempiä määriä. Ei tiedetä, mitä merkitystä näillä löydöksillä on sellaisten lasten epämuodostumien riskiin, joiden äitejä on hoidettu metyyliiprednisolonilla raskauden aikana. Raportoitujen teratogeenisten vaikutusten turvallisuusmarginaaleja ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumdivetyfosfaattihydraatti  
Dinatriumvetyfosfaatti, vedetön  
Natriumhydroksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Metyyliprednisoloninatriumsuksinaattiliuoksen yhteensopivuus laskimoon annossa ja sen säilyvyys yksinään ja muiden lääkeaineiden kanssa laskimoon annettavissa seoksissa riippuu liuoksen happamuusasteesta, pitoisuudesta, ajasta ja lämpötilasta sekä metyyliiprednisolonin liukoisuudesta.

Yhteensopivuus- ja säilyvyysongelmien välttämiseksi Methylprednisolone Orion (metyyliprednisoloninatriumsuksinaatti) on aina mahdollisuuksien mukaan annettava erillään muista lääkeaineista (ks. lisätietoja kohdasta 4.5).

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatetut liuokset ja laimennokset tulee käyttää heti tai lyhyen ajan kuluessa niiden valmistamisen jälkeen. Käyttökuntoon saatettuja liuoksia ja laimennoksia ei saa säilyttää jääkaapissa. Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna valmiste on käytettävä heti, jollei avaamis-/käyttökuntoon saattamis-/laimennusmenetelmä poissulje mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytys ja olosuhteet käytön aikana ovat käyttäjän vastuulla.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasinen injektiopullo (tyyppi I), jossa on bromobutyylilyokumitulppa ja repäisysuojus.

125 mg: pakkauskoko 1 x 4 ml injektiopullo.

250 mg: pakkauskoko 1 x 10 ml injektiopullo.

500 mg: pakkauskoko 1 x 20 ml injektiopullo.

1 000 mg: pakkauskoko 1 x 30 ml injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Methylprednisolone Orion 125 mg, 250 mg, 500 mg ja 1 000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten on saatettava käyttökuntoon steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä. Tämän lääkevalmisteen voi antaa laskimoon tai lihakseen. Häätätilanteessa lääke tulisi injisoida laskimoon sopivan ajan kuluessa. Suuret annokset laskimoon on annettava vähintään 30 minuutin kestoisina. Enintään 250 mg annokset tulee antaa laskimoon vähintään 5 minuutin aikana.

#### Injektioliuoksen valmistaminen (käyttökuntoon saattaminen)

Liuottimet & pitoisuudet	Methylprednisolone Orion -vahvuudet			
	125 mg	250 mg	500 mg	1 000 mg
Injektionesteisiin käytettävä vesi	2,1 ml	4 ml	8 ml	16 ml
Liuoksen pitoisuus	62,5 mg/ml	62,5 mg/ml	62,5 mg/ml	62,5 mg/ml

Laskimoinfuusiota varten ensin valmistettu liuos on laimennettava 5 % glukoosiliuoksella, isotonisella keittosuolaliuoksella tai isotoniseen keittosuolaliuokseen sekoitetulla 5 % glukoosiliuoksella.

#### Infuusioliuoksen valmistaminen (laimentaminen)

<b>Glukoosi 5 %</b>	Laimenna 2 ml käyttökuntoon saatettua 62,5 mg/ml:n liuosta infuusioliuottimella määrään 100 ml
Liuoksen pitoisuus	1,25 mg/ml
<b>NaCl 0,9 %</b>	Laimenna 2 ml käyttökuntoon saatettua 62,5 mg/ml:n

	liuosta infuusioliuottimella määrään 100 ml
Liuoksen pitoisuus	1,25 mg/ml
<b>Glukoosi 5 % 0,9 % NaCl- liuoksessa</b>	Laimenna 2 ml käyttökuntoon saatettua 62,5 mg/ml:n liuosta infuusioliuottimella määrään 100 ml
Liuoksen pitoisuus	1,25 mg/ml

Käyttövalmiit liuokset tulee käyttää heti valmistuksen jälkeen. Yhteensopivuusongelmat muiden lääkkeiden kanssa vältetään antamalla tämä lääkevalmiste erikseen ja vain edellä mainituissa liuoksissa.

Hävittämisohje: hävitä mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos.

Parenteraaliset valmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa, aina kun liuos ja säiliö sen sallivat. Valmistetta ei saa käyttää kestoajan jälkeen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYN TILUVAN HALTIJA

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

## 8. MYYN TILUVAN NUMERO(T)

125 mg: 31086  
250 mg: 31087  
500 mg: 31088  
1000 mg: 31089

## 9. MYYN TILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.6.2014

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.10.2018