

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 metyyliprednisolonina. Liuottamalla (injektionesteisiin käytettävä vesi) käyttökuntoon 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. Synnyinäinen lisämunuaiskuoren hyperplasia. Muu kuin märkäinen kilpirauhastulehdus. Hyperkalseeminen kriisi, esim. syövän yhteydessä.

Reumasairaudet (akuuttien pahenemisvaiheiden aikana lyhytkestoisen 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 yliherkkyyksireaktiot, 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 lihaksen tai infusoidaan laskimoon. Häätötilanteessa valmiste on injisoitava laskimoon.

Liitännäishoito henkeä uhkaavissa tiloissa: Methylprednisolone Orionia (metyyliprednisoloninatriumsuksinaatti) annetaan 30 mg/kg laskimoon vähintään 30 minuutin ajan. Anto 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.

Pesäkekeuhkovammatauti: 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 anto voidaan toistaa, jos paranemista ei ole nähtävissä viikon kuluessa tai jos potilaan tila vaatii sitä.

Solunsalpaajien aiheuttaman pahoinvoinnin esto: Lievää tai keskivaiketta 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 annon 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 sieni-infektio
- potilaalle, joka on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- selkäydinnesteeseen

- lihakseen potilaalle, jolla on idiopaattinen trombosytopeeninen purppura.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppressiiviset vaikutukset / infektiöalttius

Kortikosteroidit saattavat lisätä infektiöalttiutta, peittää infektion oireita, ja niiden käytön aikana voi ilmetä uusia infektiota. 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 infektiolle 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 enterokolitti 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 suuriannoksen kortikosteroidihoidon käyttöä. Meta-analyysit ja katsaus viittaavat kuitenkin siihen, että pitempi (5–11 vrk) pieniannoksinen 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 remissioon.

Veri ja imukudos

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

Vaikutukset immuunijärjestelmään

Allergisia reaktioita voi ilmetä. Koska harvinaisissa tapauksissa joillakin potilailla on ilmennyt ihoreaktioita tai anafylaktisia tai senkaltaisia reaktioita kortikosteroidihoidon yhteydessä,

asianmukaisia varotoimia on noudatettava ennen kortikosteroidien antoa, erityisesti jos potilaalla on tunnettu lääkeallergia.

Vaikutukset umpieritykseen

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

Erityistä 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 suuriannoksen 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).

Pitkittänyt 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 pitkittänyt 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 elektrolyyttitasapainon 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

Kortikosteroidien vaikutus tehostuu maksakirroosia sairastavilla potilailla.

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

Vaikutukset luustoon ja lihaksiin

Suurten kortikosteroidiannosten käytön yhteydessä on kuvattu akuuttia lihassairautta. Se ilmenee useimmiten potilailla, joilla on häiriöitä hermo-lihasliitoksen toiminnassa (esim. *myasthenia gravis*), ja potilailla, jotka saavat samanaikaista hoitoa antikolinergisillä aineilla, kuten hermo-lihasliitoksen salpaajilla (esim. pankuroniumilla). Tällainen akuutti lihassairaus on yleistynyt; se voi vaikuttaa silmä- tai hengitysilhaksiin ja aiheuttaa jopa nelirajahalvauksen. Kreatiiniiniarvo 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

vähennemistä on havaittu kortikosteroidihoidon, kuten metyyli prednisolonihoidon, 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 metyyli prednisolonia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tämän syy-yhteyttä metyyli prednisolonihoidon 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.

Metyyli prednisolonin 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 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.

Keskosena syntyneille imeväisille voi metyyli prednisolonin annon jälkeen kehittyä hypertrofinen kardiomyopatia, joten sydämen toiminnasta ja rakenteesta on tehtävä asianmukainen diagnostinen arvio, ja niitä on seurattava.

Apuaineet

125 mg sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

250 mg sisältää 26,6 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 1,3 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
500 mg sisältää 53,2 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 2,7 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille
1 000 mg sisältää 167,6 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 8,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille

Valmisteen natriumisisältö on otettava huomioon, jos potilas noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota. Jos valmiste laimennetaan natriumia sisältävään liuokseen, myös liuotuksessa oleva natriumin määrä tulee huomioida.

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

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

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

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

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

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

Metyyliiprednisolonin ja takrolimuusin samanaikainen anto voi pienentää takrolimuusipitoisuutta.

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

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

Metyyliprednisoloni voi vaikuttaa isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.

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

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

| Lääkeaineryhmä tai -tyyppi - lääkeaine tai jokin muu aine | Yhteisvaikutus/vaikutus |
|--|---|
| Antibakteriaallinen aine - fluorokinolonit | Fluorokinolonien ja glukokortikosteroidien samanaikainen anto suurentaa erityisesti iäkkäiden potilaiden jännerepeämien riskiä. |
| Antikoagulantit (suun kautta otettavat) | Metyyliiprednisolonin vaikutus suun kautta otettaviin antikoagulantteihin vaihtelee. Antikoagulanttien ja kortikosteroidien samanaikaisessa annossa on ilmoitettu sekä antikoagulanttivaikutusten lisääntymistä että vähenemistä. Siksi veren hyytymisarvoja on seurattava halutun antikoagulanttivaikutuksen säilyttämiseksi. |
| Antikolinergiset aineet - hermo-lihasliitoksen salpaajat | Kortikosteroidit saattavat muuttaa antikolinergisten aineiden vaikutuksen. 1) Suurten kortikosteroidiannosten ja antikolinergisten aineiden, kuten hermo-lihasliitoksen salpaajien samanaikaisessa käytössä (ks. lisätietoja kohdasta 4.4, Vaikutukset luustoon ja lihaksiin) on ilmoitettu akuutti lihassairaus. 2) Kortikosteroideja käyttäneillä potilailla on ilmoitettu 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 lääkkeaineet | Metyyliiprednisolonilla 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 - Asetyylihalisyyliliippo suurina annoksina | 1) Kortikosteroidien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi suurentaa ruuansulatuselimistön verenvuotojen ja haavaumien riskiä. 2) Metyyliprednisoloni saattaa suurentaa suurina annoksina käytetyn asetyylihalisyyliliippon 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 stabiileettiongelmiin välttämiseksi metyyliiprednisoloninatriumsuksinaatti suositellaan annettavaksi erillään muista laskimoon annettavista lääkkeistä.

Metyyliprednisoloninatriumsuksinaattiliuksen 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

Ennen kuin tätä lääkevalmistetta annetaan raskaana oleville tai imettäville naisille tai naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on punnittava kortikosteroidilääkityksen mahdollisia hyötyjä siitä äidille ja alkioille tai sikiölle mahdollisesti koituvia haittavaikutuksia vasten.

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

Kortikosteroidien on eläinkokeissa todettu heikentävän hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Naisilla kortikosteroidihoito saattaa aiheuttaa kuukautiskierron epäsäännöllisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu intratekaalisen/epiduraalisen antoreitin yhteydessä: lukinkalvotulehdus, maha-suolikanavan toiminnallinen häiriö/virtsarakon toimintahäiriö, päänsärky, aivokalvontulehdus, parapareesi/paraplegia, kouristuskohtaukset ja tuntohäiriöt (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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 esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan

| MedDRA-elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Haittavaikutukset |
|---|-------------------|--|
| <i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)</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 |
| Psyykkiset häiriöt | <i>Yleiset</i> | Masentuneisuus, euforinen mieliala |
| | <i>Tuntematon</i> | Mielialanvaihtelut, psyykkinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset, psykoottiset häiriöt (myös mania, harhaluulot, aistiharhat ja skitsofrenia tai sen paheneminen), sekavuus, mielenterveyshäiriö, ahdistuneisuus, persoonallisuusmuutokset, epänormaali käyttäytyminen, unettomuus, ärtyvyys |
| Hermosto | <i>Tuntematon</i> | Kallonsisäisen paineen suureneminen (johon liittyy papilledema [hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen suureneminen]), konvulsiot, muistinmenetys, kognitiivinen toimintahäiriö, heitehuimaus, päänsärky |
| Silmät | <i>Yleiset</i> | Kaihi |
| | <i>Tuntematon</i> | Eksoftalmus, glaukooma, korioretinopatia, sarveiskalvon ohentuminen, kovakalvon ohentuminen, papilledema ja mahdolliset näköhermon vauriot, silmän virus- tai sieninfektion pahentuminen, 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 |
| Verisuonisto | <i>Yleiset</i> | Hypertensio |
| | <i>Tuntematon</i> | Hypotensio, tromboottiset tapahtumat |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | <i>Tuntematon</i> | Hikka, keuhkoembolia |
| Ruuansulatuselimistö | <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 |
| Maksa ja sappi | <i>Tuntematon</i> | Maksatulehdus, maksaentsyymipitoisuuksien nousu |
| Iho ja ihonalainen kudus | <i>Yleiset</i> | Mustelmat, ihon atrofia, akne |
| | <i>Tuntematon</i> | Angioedeema, petekia, teleangiektasia, stria, ihon hypo-/hyperpigmentaatio, hirsutismi, ihottuma, eryteema, kutina, urtikaria, liikahikoilu |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | <i>Yleiset</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, amenorea |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | <i>Yleiset</i> | Haavan paranemisen heikkeneminen |
| | <i>Tuntematon</i> | Ihoreaktiot lääkkeen antokohdassa, ääreisturvotus, väsymys, huonovointisuus, vieroitusoireet |
| Tutkimukset | <i>Yleiset</i> | Veren kaliumpitoisuuden pieneneminen |
| | <i>Tuntematon</i> | Alaniiniaminotransaminaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransaminaasi- (ASAT) ja veren alkalisten fosfataasiarvojen suureneminen; silmänpaineen kohoaminen; hiilihyaattitoleranssin heikkeneminen; virtsan kalsiumpitoisuuden suureneminen; ihotestireaktioiden vaimeneminen |
| Vammat ja myrkytykset | <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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kortikosteroidien akuuttiin yliannostukseen 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 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 Farmakokinetiikka

Metyyliprednisolonin farmakokinetiikka 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 (metyyliprednisoloniksi) antoreitistä riippumatta. Sitoutumattoman metyyliiprednisolonin imeytymisaste todettiin yhtä suureksi annossa laskimoon ja

lihakseen ja merkittävästi suuremmaksi kuin metyyliprednisolonin annossa suun kautta oraaliuoksena ja tabletteina. Metyyliprednisoloni jakautuu kudoksiin laajasti, läpäisee veri-aivoesteen ja erittyy rintamaitoon. Noin 77 % metyyliprednisolonista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin.

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

Metyyliprednisolonin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 1,8–5,2 tuntia. Metyyliprednisolonin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1,4 ml/kg, ja sen kokonaispuhdistuma on noin 5–6 ml/min/kg.

Muiden CYP3A4-substraattien tavoin metyyliprednisoloni 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. Kortikosteroidien on osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä rotilla. Kortikosteronia saaneilla urosrotilla havaittiin ohimeneviä haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen. Eturauhasessa ja rakkularauhasissa havaittiin painon laskua ja mikroskooppisia muutoksia. Implantaatioiden ja elävien sikiöiden lukumäärä väheni, ja näitä vaikutuksia ei ilmennyt parittelun jälkeen toipumisjakson lopussa.

Metyyliprednisolonilla tiineyden aikana hoidettujen hiirten jälkeläisillä havaittiin suolakihalkioiden lisääntymistä. Metyyliprednisolonilla 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. Metyyliprednisolonilla annettiin rotille sellainen määrä, joka vastaa ihmisen suun kautta otettavaa annosmäärää mutta joka oli toksinen emoille. Toisessa tutkimuksessa ei sen sijaan havaittu teratogeenista vaikutusta rotilla, jotka saivat metyyliprednisolonilla 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 metyyli­prednisolonilla raskauden aikana. Raportoitujen teratogeenisten vaikutusten turvallisuusmarginaaleja ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
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 metyyli­prednisolonin 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 bromobutyyli­yokumitulppa 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. Hätätilanteessa 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.

Injektio-liuoksen 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)

| | |
|--|--|
| Glukoosi 5 % | Laimenna 2 ml käyttökuntoon saatettua 62,5 mg/ml:n liuosta infuusioliuottimella määrään 100 ml |
| Liuoksen pitoisuus | 1,25 mg/ml |
| NaCl 0,9 % | Laimenna 2 ml käyttökuntoon saatettua 62,5 mg/ml:n liuosta infuusioliuottimella määrään 100 ml |
| Liuoksen pitoisuus | 1,25 mg/ml |
| Glukoosi 5 % 0,9 % NaCl- liuoksessa | 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. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

125 mg: 31086
250 mg: 31087
500 mg: 31088
1 000 mg: 31089

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.6.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.5.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methylprednisolone Orion 125 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Methylprednisolone Orion 250 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Methylprednisolone Orion 500 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Methylprednisolone Orion 1 000 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mängden metylprednisolonnatriumsuccinat som en injektionsflaska innehåller motsvarar 125 mg, 250 mg, 500 mg eller 1 000 mg metylprednisolon. Koncentrationen av den utspädda lösningen (vatten för injektionsvätskor) är 62,5 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt: natrium, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning

Pulver till injektionsvätska, lösning: Vitt eller nästan vitt, amorft fast ämne.
Färdigberedd lösning: Klar, inga synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endokrina sjukdomar: Primär och sekundär binjurebarksinsufficiens. Observera: Den primära läkemedelsbehandlingen är hydrokortison eller kortison; vid behov används syntetiska analoger tillsammans med mineralkortikoider. En kompletterande mineralkortikoid i behandlingen är särskilt viktig för pediatrik population. Akut binjurebarksinsufficiens (primär läkemedelsbehandling är hydrokortison eller kortison; kompletterande mineralkortikoid kan behövas, särskilt vid användning av syntetiska analoger).

Före operation och vid plötsliga trauman eller sjukdomar hos patienter som diagnostiserats med binjurebarksinsufficiens. Medfödd binjurebarkshyperplasi. Någon annan än varig sköldkörtelinflammation. Hyperkalcemisk kris, t.ex. i samband med cancer.

Reumatiska sjukdomar (som intravenös eller intramuskulär tilläggsbehandling till kortvarig medicinering under akuta exacerbationer): Akut och subakut bursit; akut giktartrit; akut icke-specifik tenosynovit; ankolyserande spondylit; epikondylit; posttraumatisk artros; psoriasisartrit; ledgångsreumatism, även juvenil artrit (en lågdoserad underhållsbehandling kan krävas); synovit associerad med artros.

Bindvävssjukdomar (under exacerbation eller som underhållsbehandling i utvalda fall): Akut hjärtinflammation orsakad av reumatiska sjukdomar; Goodpastures syndrom; *polyarteritis nodosa*; systemisk dermatomyosit (polymyosit); systemisk *lupus erythematosus*, även SLE-nefrit (*lupus nephritis*).

Hudsjukdomar: Pemfigus; svår *erythema multiforme* (Stevens–Johnsons syndrom).

Allergiska sjukdomar: Resistent allergiska sjukdomar, såsom astma, akut icke-infektiös svullnad i struphuvudet (primär läkemedelsbehandling är adrenalin), överkänslighetsreaktioner orsakade av läkemedel, serumsjuka och urtikaria-liknande transfusionsreaktion.

Ögonsjukdomar: Systemisk behandling av svåra akuta och kroniska allergiska och inflammatoriska ögonsjukdomar; infektion i främre delen av ögat; ögats *herpes zoster*-infektion, då en kortikosteroid kombineras med en lämplig antiviral medicinering; keratit; optikusneurit (*neuritis optica*); uveit; irit; iridocyklit; korioretinit; sympatisk oftalmi.

Matsmältningssystemet: Systemisk behandling av akuta exacerbationer av Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

Sjukdomar i luftvägar: Aspirationspneumoni; beryllios; Löfflers syndrom som inte är tillräckligt responsiv på annan behandling; symptomatisk sarkoidos; uppblossande eller disseminerad tuberkulos med tillräcklig tuberkulosmedicinering.

Pneumocystis carinii-pneumoni (som adjuvant behandling av medelsvåra och svåra infektioner) hos AIDS-patienter: Goda behandlingsresultat har fått då medelsvåra eller svåra *Pneumocystis carinii*-pneumonier hos AIDS-patienter har utöver *Pneumocystis*-behandling behandlats med kortikosteroider inom 72 timmar från att medicineringen påbörjats. Eftersom reaktivering av tuberkulos är ökad hos AIDS-patienter ska antimykobakteriell behandling övervägas om kortikosteroider ges till dessa riskpatienter. Patienterna ska också övervakas ifall av aktivering av andra latent infektioner.

Blodsjukdomar: Förvärvad (autoimmun) hemolytisk anemi; medfödd hypoplastisk anemi; erytroblastopenier som svarar på kortikosteroidbehandling, såsom Blackfan–Diamonds syndrom; idiopatisk trombocytopenisk purpura hos vuxna endast vid intravenös behandling (intramuskulär administrering är kontraindicerad); sekundär trombocytopeni hos vuxna.

Neoplasmer: Palliativ behandling av lymfom och leukemi hos vuxna och akut leukemi hos barn.

Njursjukdomar: Nefrotiskt syndrom (orsakad av idiopatisk eller sekundär systemisk *lupus erythematosus*); induktion av remission av njursjukdomar hos patienter utan uremi.

Sjukdomar i nervsystemet: Till exempel akuta exacerbationer av multipel skleros; hjärnödem (i samband med hjärntumörers strålbehandling eller kirurgisk behandling); akut ryggmärgsskada (behandlingen ska påbörjas inom 8 timmar från skadan).

Hjärt- och kärlsjukdomar: Till exempel binjurebarksinsufficiens eller -chock som inte svarar på vanlig behandling och då binjureinsufficiens är möjlig. (Primär läkemedelsbehandling är vanligtvis hydrokortison. När man inte vill ha en mineralkortikoideffekt kan metylprednisolon ha en mer fördelaktig effekt).

Trots att det inte utretts grundligt i kliniska kontrollerade (dubbelblind-, placebo-) studier, kan Metylprednisolone Orion enligt djurförsök vara till nytta vid hemorragisk chock, traumatisk chock eller kirurgisk chock som inte svarar på standardbehandling (t.ex. rehydrering). Se även avsnitt 4.4.

Organtransplantationer: Förebyggande eller behandling av avstöttningsreaktion vid organtransplantation.

Andra sjukdomar: Svår hjärnhinneinflammation orsakad av tuberkulos då kortikosteroider kombineras med lämplig tuberkulosmedicinering. Akut svår trikinellos med hjärtsymptom eller symptom i nervsystemet. Förebyggande av illamående och kräkningar orsakade av cytostatika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta preparat injiceras intravenöst eller intramuskulärt eller infunderas intravenöst. I en nödsituation ska preparatet injiceras intravenöst.

Adjuvant behandling vid livshotande tillstånd: Methylprednisolone Orion (methylprednisolonnatriumsuccinat) administreras 30 mg/kg intravenöst under minst 30 minuter. Administreringen kan upprepas med 4–6 timmars mellanrum under 48 timmar.

Intermittent dosering: Följande dosering rekommenderas för exacerbationer av tillstånd som reagerar på kortikosteroider och/eller tillstånd som inte reagerar på standardbehandling (t.ex. SLE-nefrit, ledgångsreumatism):

Reumatisk sjukdom: 1 g/dygn intravenöst under 1, 2, 3 eller 4 dagar eller 1 g/månad intravenöst under 6 månader.

LED: 1 g/dygn intravenöst under 3 dagar.

Multipel skleros: 1 g/dygn intravenöst under 3 dagar eller 1 g/dygn intravenöst under 5 dagar.

Svullnad, t.ex. glomerulonefrit, SLE-nefrit: 30 mg/kg intravenöst varannan dag under 4 dagar eller 1 g/dygn intravenöst under 3, 5, eller 7 dagar.

Behandling ges under minst 30 minuter, och administreringen kan upprepas om förbättring inte ses inom en vecka eller om patientens tillstånd kräver det.

Förebyggande av illamående som cytostatika orsakar: Lindrigt eller medelsvårt illamående som cytostatika orsakar: 250 mg Methylprednisolone Orion intravenöst under minst 5 minuter 1 timme före behandling med cytostatika inleds och då behandlingen inleds och avslutas. Effekten kan förstärkas genom att administrera klorerade fentiaziner i samband med startdosen av Methylprednisolone Orion.

Cytostatikabehandling som orsakar svårt illamående: 250 mg Methylprednisolone Orion intravenöst under minst 5 minuter tillsammans med en lämplig metoklopramid- eller butyrofenondos 1 timme före cytostatikabehandlingen inleds. Efter detta 250 mg Methylprednisolone Orion intravenöst vid inledandet och avslutandet av cytostatikabehandlingen.

*Akut ryggmärgsskada: **Behandlingen ska inledas inom 8 timmar efter skadan.***

Behandlingen inledd inom 3 timmar efter skadan: 30 mg/kg som intravenös bolus under 15 minuter, därefter en behandlingspaus på 45 minuter. Efter detta 5,4 mg/kg/h som kontinuerlig intravenös infusion under 23 timmar.

Behandlingen inledd 3–8 timmar efter skadan: 30 mg/kg intravenös bolus under 15 minuter, därefter en behandlingspaus på 45 minuter. Efter detta 5,4 mg/kg/h som kontinuerlig intravenös infusion under 47 timmar.

Infusionspumpen ska ha en skild venport (port-a-cath).

Pneumocystis carinii-pneumoni hos AIDS-patienter: Den rekommenderade dosen är 40 mg Methylprednisolone Orion med 6–12 timmars mellanrum så att dosen minskas stegvis under högst 21 dagar eller tills *Pneumocystis*-behandlingen avslutas. Behandlingen ska inledas inom 72 timmar från att *Pneumocystis*-behandlingen inleds.

Vid andra indikationer är startdosen 10–500 mg beroende på det behandlade tillståndet. Höga doser kan behövas tillfälligt för behandling av svåra akuta tillstånd. Intravenös administrering av startdoser på högst 250 mg ska räcka minst 5 minuter och större doser än detta minst 30 minuter. Därefter kan eventuella administrerade doser ges intravenöst eller intramuskulärt enligt patientens svar och kliniska tillstånd. Kortikosteroidbehandlingen är en adjuvant behandling av den normala behandlingen och ersätter inte denna.

Pediatrik population

Doseringen hos nyfödda och barn kan minskas, men minskningen ska basera sig på sjukdomens svårighetsgrad och behandlingssvar snarare än på patientens ålder och storlek. Den minsta dosen är 0,5 mg/kg/dygn.

4.3 Kontraindikationer

Metylprednisolonnatriumsuccinat får inte ges till

- en patient med systemisk svampinfektion
- en patient som har överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- ryggmärgsvätskan
- en patient med idiopatisk trombocytopen purpura via intramuskulär administrering.

Vaccin med levande eller försvagade patogener får inte ges till en patient som får immunsuppressiva kortikosteroiddoser.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunsuppressiva effekter / infektionsbenägenhet

Kortikosteroider kan öka infektionsbenägenheten, dölja tecken på infektion och nya infektioner kan uppkomma under användning av dem. Kortikosteroider kan försvaga patientens immunförsvar och försvåra lokaliseringen av infektioner. Uppkomst av infektioner orsakade av vilken som helst patogen (virus, bakterie, svamp, protozo eller mask) i vilken som helst del av kroppen kan vara associerat med användning av kortikosteroider ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel som påverkar cellförmedlad eller antikroppsförmedlad immunitet eller neutrofilernas funktion. Dessa infektioner kan vara lindriga, men de kan även vara allvarliga och t.o.m. dödliga. Användning av höga kortikosteroiddoser ökar frekvensen av inflammationskomplikationer.

Patienter som använder immunsuppressiva läkemedel är mer mottagliga för infektioner än friska individer. Till exempel kan vattkoppor eller mässling vara allvarligt eller till och med dödligt hos barn eller vuxna som behandlas med kortikosteroider och saknar immunitet mot dem.

Dessutom uppmanas extrem försiktighet vid användning av kortikosteroider om patienten har en känd eller misstänkt parasitinfektion, såsom *Strongyloides* (nematod)-infektion. Hos dessa patienter kan immunsuppressionen orsakad av kortikosteroider leda till en *Strongyloides*-superinfektion och spridning av infektionen i samband med en omfattande migration av larverna. Detta kan ofta resultera i svår enterokolit och potentiellt dödlig gramnegativ septikemi.

Betydelsen av kortikosteroider vid septisk chock har varit kontroversiell; både fördelaktiga och skadliga effekter har rapporterats i de första studierna. På senare tid har det föreslagits att kortikosteroidtillskott skulle vara till nytta vid septisk chock med tillhörande binjureinsufficiens. Rutinmässig användning av kortikosteroider vid septisk chock rekommenderas dock inte. En systematisk undersökning stödde inte användningen av en korttidsbehandling med höga kortikosteroiddoser. Ändå visar metaanalyser och undersökningen att längre (5–11 dygn) behandling med låga kortikosteroiddoser kan minska dödligheten.

Vaccin med levande eller försvagade patogener får inte ges till patienter som behandlas med immunsuppressiva kortikosteroiddoser. Till en sådan här patient kan vaccin med dödade eller inaktiverade patogener ges, men patientens svar på dessa vaccin kan vara försvagat. Det önskvärda vaccinet kan ges till en patient vars kortikosteroiddos inte är immunsuppressiv.

Kortikosteroider får användas vid aktiv tuberkulos endast om tuberkulosen är fulminant eller disseminerad eller om en lämplig tuberkulosmedicinering används samtidigt med kortikosteroider. Om kortikosteroider måste ges till en patient med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet, måste patienten övervakas noga eftersom sjukdomen kan aktiveras. Vid långvarig behandling med kortikosteroider ska profylaktisk läkemedelsbehandling ges till dessa patienter.

Kaposi sarkom har rapporterats hos patienter som behandlas med kortikosteroider. Avslutande av kortikosteroidbehandlingen kan leda till klinisk remission.

Blod och lymfatisk vävnad

Försiktighet ska iakttas vid användning av acetylsalicylsyra och NSAID-läkemedel tillsammans med kortikosteroider.

Effekter på immunsystemet

Allergiska reaktioner kan förekomma. Eftersom det i sällsynta fall hos vissa patienter har förekommit hudreaktioner eller anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner i samband med kortikosteroidbehandling, ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas före administrering av kortikosteroider, särskilt om patienten har en känd läkemedelsallergi.

Effekter på endokrina systemet

Långvarig användning av farmakologiska kortikosteroiddoser kan leda till hämning av hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxelns funktion (sekundär binjurebarksinsufficiens). Svårighetsgraden och varaktigheten av binjurebarksinsufficiensen varierar enligt patient, dos, doseringsintervall, administreringstidpunkt och längden på glukokortikoidbehandlingen. Denna effekt kan minimeras genom att administrera läkemedlet varannan dag.

Abrupt avslutning av glukokortikoidbehandlingen kan också orsaka akut, dödlig binjureinsufficiens.

Läkemedelsinducerad binjurebarksinsufficiens ska försöka minimeras genom att minska dosen gradvis. Denna typ av relativ insufficiens kan kvarstå under månader efter avslutad behandling. På grund av detta ska hormonbehandling påbörjas hos patienter med stressande situationer under utsättningsperioden av behandlingen i fråga. När utsöndringen av mineralkortikosteroider minskar ska samtidig medicinering med salttillskott och/eller mineralkortikosteroider ges.

Om patienten utsätts för onormalt svår stress under kortikosteroidbehandlingen ska patienten ges en normalt större dos snabbverkande kortikosteroid före, under och efter den stressande situationen.

I samband med abrupt avslutning av användning av glukokortikosteroider kan ett steroid-relaterat "utsättningssyndrom" förekomma, som uppenbarligen inte är relaterat till binjurebarksinsufficiensen. Symptom på detta syndrom är aptitlöshet, illamående, kräkningar, letargi, huvudvärk, feber, ledvärk, hudfjällning, myalgi, viktminskning och/eller hypotension. Dessa effekter har ansetts bero på förändringar i glukokortikoidkoncentrationer snarare än låga kortikosteroidkoncentrationer i blodet.

Eftersom glukokortikosteroider kan orsaka eller förvärra Cushings syndrom, ska användningen av dem undvikas hos patienter med Cushings syndrom.

Effekten av kortikosteroider är starkare än normalt hos patienter med hypotyreoos.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, inkluderat metylprednisolon, kan öka glukoshalten i blodet, förvärra diabetes samt öka risken för utveckling av diabetes hos patienter med långvarig kortikosteroidbehandling.

Psykiska störningar

Psykiska störningar, såsom eufori, sömnlöshet, humörsvägningar, personlighetsförändringar, djup depression eller tydliga psykotiska symptom kan uppkomma i samband med behandling med kortikosteroider. Tillståndet kan förvärras i samband med användning av kortikosteroider om patienten är emotionellt instabil eller har tendens för psykos.

Under användning av systemiska steroider kan potentiellt allvarliga psykiska biverkningar förekomma. Symptom uppträder typiskt inom ett par dagar eller veckor efter att behandlingen påbörjats. De flesta reaktionerna försvinner antingen efter dosminskning eller efter att behandlingen avslutats, men specifik behandling kan behövas. Psykiska effekter har rapporterats i samband med avslutad behandling med kortikosteroider. Frekvensen av dessa effekter är okänd. Patienten och/eller patientens vårdnadshavare ska uppmanas att kontakta läkare om psykiska symptom uppkommer, särskilt om patienten misstänks vara deprimerad eller ha självmordstankar. Patienten och/eller

vårdnadshavaren ska vara medvetna om de eventuella psykiska effekterna som kan uppträda när kortikosteroiddosen reduceras eller omedelbart efter att användningen av kortikosteroider avslutats.

Särskild försiktighet ska iakttas när användning av systemiska kortikosteroider övervägs hos patienter som har eller har tidigare haft allvarliga affektiva störningar själva eller om deras nära släktingar haft dessa. Dessa störningar är t.ex. depression eller manodepressiv sjukdom samt tidigare steroidpsykos.

Frekvent övervakning är nödvändig vid behandling av patienter som har eller har haft allvarliga affektiva störningar (speciellt tidigare steroidpsykos).

Effekter på nervsystemet

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med konvulsioner.

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

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

Svåra biverkningar har rapporterats vid användning av intratekalt/epiduralt administrerings sätt (se avsnitt 4.3).

Effekter på ögonen

På grund av risken för korneal perforation ska försiktighet iakttas då kortikosteroider används i samband med ögats *herpes simplex*-infektion. Frekvent övervakning är också nödvändig vid behandling av patienter med glaukom (eller som har det i familjen).

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka posterior subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (särskilt hos barn), exoftalmus eller förhöjt intraokulärt tryck. Förhöjt intraokulärt tryck kan resultera i glaukom som i sin tur kan skada synnerven. Förekomsten av sekundära svamp- och virusinfektioner i ögat kan öka hos patienter som får glukokortikosteroider.

Kortikosteroidbehandling har förknippats med korioretinopati som kan leda till näthinneavlossning.

Synstörning

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

Effekter på hjärta

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

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

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

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som får kardioaktiva läkemedel, såsom digoxin, eftersom steroider kan orsaka elektrolytstörningar/hypokalemi (se avsnitt 4.8).

Effekter på blodkärl

Systemiska kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med högt blodtryck.

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

Effekter på magtarmkanalen

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

Risken för utvecklingen av sår i magtarmkanalen ökar med samtidig användning av NSAID-läkemedel.

Användning av systemiska kortikosteroider ska övervägas noga hos patienter med något av följande tillstånd, och patienterna ska övervakas frekvent:

- ulcerös kolit
- perforation, abscess eller annan pyogen infektion
- divertikulit
- nylig tarmanastomos
- peptiskt sår.

Höga kortikosteroiddoser kan orsaka akut pankreatit.

Effekter på lever och gallvägar

Patienter med levercirros får en förstärkt effekt av kortikosteroider.

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

Effekter på ben och muskler

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

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

Störningar i njurar och urinvägar

Akut njurkris

Försiktighet ska iakttas hos patienter med systemisk skleros, eftersom en ökad förekomst av (eventuellt dödlig) akut njurkris och hypertension samt en minskning av urinflöde har observerats i samband med kortikosteroidbehandling, såsom med metylprednisolon. Därför ska blodtrycket och njurfunktionen (s-kreatinin) kontrolleras regelbundet. Blodtrycket ska kontrolleras noggrant om njurkris misstänks.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med njursvikt.

Undersökningar

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

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

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

Övriga varningar

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

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

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

Den lägsta möjliga kortikosteroiddosen ska användas för patienten. När man kan börja minska på dosen ska det göras gradvis.

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

Pediatrisk population

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

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

Höga kortikosteroiddoser kan orsaka pankreatit hos barn.

Hypertrofisk kardiomyopati kan utvecklas efter administrering av metylprednisolon till för tidigt födda barn, och därför ska lämplig diagnostisk utvärdering och övervakning av hjärtfunktion och hjärtstruktur utföras.

Hjälpämnen

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

250 mg innehåller 26,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

500 mg innehåller 53,2 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

1 000 mg innehåller 167,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 8,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Preparatets natriuminnehåll ska tas i beaktande om patienten följer en saltfattig diet. Om preparatet späds ut med en lösning som innehåller natrium ska även lösningens natriummängd tas i beaktande.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

CYP3A4-hämmare: Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar ofta på leverclearance och ökar blodkoncentrationen av läkemedel (såsom metylprednisolon) som verkar som CYP3A4-substrat. När patienten även använder CYP3A4-hämmare, kan metylprednisolondosen behöva ändras för att undvika steroidrelaterad toxicitet.

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

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

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

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

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

Samtidig administrering av metylprednisolon och takrolimus kan minska takrolimuskoncentrationen.

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

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

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

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

Tabell 1. Andra viktiga interaktioner/effekter relaterade till samtidig användning av metylprednisolon och andra läkemedel

| Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller något annat ämne | Interaktion/effekt |
|--|--|
| Antibakteriellt ämne - fluorokinoloner | Samtidig administrering av fluorokinoloner och glukokortikosteroider ökar risken för senrupturer, särskilt hos äldre patienter. |
| Antikoagulantia (orala) | Effekten av metylprednisolon på orala antikoagulantia varierar. Vid samtidig administrering av antikoagulantia och kortikosteroider har både ökning och minskning av antikoagulerande effekter rapporterats. Därför måste blodkoagulationsvärden övervakas för att bibehålla den önskade antikoagulerande effekten. |
| Antikolinerga ämnen - blockerare av neuromuskulära synapser | Kortikosteroider kan förändra effekten av antikolinerga ämnen. 1) Vid samtidig användning av höga kortikosteroiddoser och antikolinerga ämnen, såsom blockerare av neuromuskulära synapser (för mera information se avsnitt 4.4, Effekter på ben och muskler), har akut myopati rapporterats. 2) Hos patienter som använt kortikosteroider har det rapporterats om upphävning av effekten som blockerar neuromuskulära synapser som pankuronium och vekuronium orsakar. Detta är en förväntad interaktion med vilken som helst kompetitiv blockerare av neuromuskulära synapser som används samtidigt. |
| Antikolinesteraser | Steroider kan minska effekten av antikolinesteraser vid <i>myasthenia gravis</i> . |
| Antihyperglykemiska läkemedel | Eftersom kortikosteroider kan öka blodsockernivån, kan dosen av antihyperglykemiska läkemedel behöva justeras. |
| Antihypertensiva läkemedel | Kortikosteroider hämmar den blodtryckssänkande effekten hos alla antihypertensiva läkemedel. |
| Aromatashämmare - aminoglutetimid | Binjuresuppression som orsakas av aminoglutetimid kan förvärra endokrina förändringar som orsakats av långtidsbehandling med glukokortikoider. |
| Immunsuppressiva läkemedel | Metylprednisolon har additiva immunsuppressiva effekter vid samtidig administrering med andra immunsuppressiva läkemedel; detta kan öka både terapeutiska effekter och biverkningar. |
| Mifepriston | Effekten av kortikosteroider kan vara försvagad i 3–4 dagar efter mifepriston. |
| NSAID-läkemedel | 1) Samtidig användning av kortikosteroider och NSAID-läkemedel |

| | |
|----------------------------------|--|
| - Acetylsalicylsyra i höga doser | kan öka risken för gastrointestinala blödningar och sår. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av acetylsalicylsyra som används i höga doser. Ökningen av serumkoncentrationen av salicylat till följd av avslutad metylprednisolonmedicinering kan öka salicylattoxicitet. |
| Ämnen som orsakar kaliumbrist | Vid samtidig användning av kortikosteroider och ämnen som orsakar kaliumbrist (såsom diuretika, amfotericin B, laxativa) ska patienten övervakas noggrant på grund av risken för hypokalemi. Risken ökar också vid samtidig användning av kortikosteroider och xantin, hjärtglykosider eller beta-2-agonister. |

Inkompatibiliteter

För att undvika inkompatibilitets- eller stabilitetsproblem rekommenderas administrering av metylprednisolonnatriumsuccinat separat från andra läkemedel med intravenös administrering. Läkemedel som är fysikaliskt inkompatibla med metylprednisolonnatriumsuccinatlösning är allopurinolnatrium, doxapramhydroklorid, tigeicyclin och diltiazemhydroklorid. Utöver dessa finns det även inkompatibiliteter med kalciumglukonat, vekuroniumbromid, rokuroniumbromid, cisatrakurbesilat, glykopyrrolat och propofol (för mera information se avsnitt 6.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

De eventuella fördelarna av kortikosteroidmedicineringen ska övervägas mot de eventuella biverkningarna som kan orsakas för modern och embryot eller fostret innan detta läkemedel ges till gravida, ammande eller fertila kvinnor.

Graviditet

Kortikosteroiders förmåga att passera placentan varierar mellan enstaka läkemedel, men trots detta passerar metylprednisolon placentan.

Kortikosteroiddoser som getts till dräktiga djur kan orsaka avvikelser i fostrets utveckling, t.ex. gomspalt och fördröjning av fostrets tillväxt, och de kan ha en effekt på tillväxten och utvecklingen av fostrets hjärna. Det finns inga data som visar att användning av kortikosteroider hos gravida kvinnor skulle orsaka en ökning av medfödda missbildningar, såsom gomspalt. Om kortikosteroider trots allt används långvarigt eller upprepat under graviditeten, kan de öka risken för fördröjd tillväxt hos fostret. Hos en nyfödd kan det i teorin förekomma binjureinsufficiens om fostret har exponerats för kortikosteroider innan födseln, men binjureinsufficiensen försvinner vanligtvis av sig själv efter födseln och är sällan kliniskt signifikant. Barn, vars mödrar fått betydande mängder av kortikosteroider under graviditeten, ska övervakas noggrant och de bör undersökas för att utesluta binjureinsufficiens. Såsom med alla läkemedel, ska kortikosteroider endast ordineras om nyttan för modern och barnet är större än riskerna. Om kortikosteroider trots allt är oundvikliga kan patienter, vars graviditet framskrider normalt, behandlas som om de inte vore gravida.

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

Amning

Kortikosteroider utsöndras i små mängder i bröstmjölken, men dagliga metylprednisolondoser på högst 40 mg orsakar troligtvis inte systemiska effekter hos barnet. Barn vars mödrar använder högre doser än detta, kan ha en del suppression av binjuren, men nyttorna av amningen är troligtvis större än den teoretiska risken.

Fertilitet

Kortikosteroider har visat sig försämra fertiliteten i djurstudier (se avsnitt 5.3). Kortikosteroidbehandling kan orsaka oregelbunden menstruation hos kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats vid följande administreringsätt: Intratekalt/epiduralt: araknoidit, funktionella mag-tarmsjukdomar/blåsdysfunktion, huvudvärk, meningit, parapares/paraplegi, anfall och sensorisk störning (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Biverkningarna är presenterade i följande tabell 2 enligt organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningarna enligt organsystem och frekvens

| MedDRA-organsystem | Frekvens | Biverkningar |
|--|----------------------------|---|
| <i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i> | <i>Ingen känd frekvens</i> | Tumörlyssyndrom, Kaposi sarkom |
| <i>Infektioner och infestationer</i> | <i>Vanliga</i> | Infektion (se avsnitt 4.4) |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Opportunistisk infektion (se avsnitt 4.4) |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> | <i>Ingen känd frekvens</i> | Leukocytos |
| <i>Immunsystemet</i> | <i>Ingen känd frekvens</i> | Överkänslighetsreaktioner mot läkemedel (inklusive anafylaktiska reaktioner och liknande reaktioner som kan vara relaterade till cirkulationskollaps, hjärtstillestånd, bronkospasm) |
| <i>Endokrina systemet</i> | <i>Vanliga</i> | Inhibering av kroppens egna utsöndring av kortikotropin och kortisol (vid långvarig behandling), liknande tillstånd som Cushings syndrom |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Hypopituitarism, steroidabstinenssyndrom |
| <i>Metabolism och nutrition</i> | <i>Vanliga</i> | Natriumretention, vätskeretention |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Nedsatt glukostolerans, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, metabolisk acidosis, ökat behov av insulin (eller andra orala hypoglykemiska läkemedel för diabetiker), negativ kvävebalans (pga. proteinkatabolism), ökad ureakoncentration i blodet, ökad aptit (vilket kan leda till viktökning), lipomatos, epidural lipomatos |

| | | |
|--|----------------------------|--|
| Psykiska störningar | <i>Vanliga</i> | Nedstämdhet, euforiskt humör |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Humörsvägningar, psykiskt beroende, självmordstankar, psykotiska störningar (också mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni eller förvärring av det), förvirring, psykisk störning, ångest, förändringar i personligheten, onormalt beteende, sömnlöshet, irritabilitet |
| Centrala och perifera nervsystemet | <i>Ingen känd frekvens</i> | Ökat intrakraniellt tryck (som är relaterad till papillödem [godartad ökning av intrakraniellt tryck]), konvulsioner, amnesi, kognitiv dysfunktion, svindel, huvudvärk |
| Ögon | <i>Vanliga</i> | Katarakt |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Exoftalmus, glaukom, korioretinopati, förtunning av hornhinna, förtunning av senhinna, papillödem och eventuella synnervsskador, förvärring av ögats virus- eller svampinfektion, dimsyn (se även avsnitt 4.4) |
| Öron och balansorgan | <i>Ingen känd frekvens</i> | Vertigo |
| Hjärtat | <i>Ingen känd frekvens</i> | Kongestiv hjärtsvikt (hos känsliga patienter), hjärtarytmi |
| Blodkärl | <i>Vanliga</i> | Hypertension |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Hypotension, trombotiska händelser |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | <i>Ingen känd frekvens</i> | Hicka, pulmonell emboli |
| Magtarmkanalen | <i>Vanliga</i> | Peptiskt sår (som kan spricka och blöda) |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Magsäckens blödning, tarmperforation, pankreatit, peritonit (se avsnitt 4.4), ulcerös esofagit, esofagit, buksmärta, svullen buk, diarré, dyspepsi, illamående, kandidos i esofagus, kräkningar, dålig smak i munnen |
| Lever och gallvägar | <i>Ingen känd frekvens</i> | Leverinflammation, ökning av leverenzymkoncentrationer |
| Hud och subkutan vävnad | <i>Vanliga</i> | Blåmärken, hudatrofi, akne |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Angioödem, petekier, telangiectasi, stria, hudens hypo-/hyperpigmentering, hirsutism, eksem, erytem, klåda, urtikaria, hyperhidros |

| | | |
|--|----------------------------|--|
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | <i>Vanliga</i> | Fördröjning av tillväxten (hos barn), osteoporos, muskelsvaghet |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Osteonekros, patologiska benfrakturer, muskelatrofi, myopati, neuropatisk artropati, ledvärk, muskelvärk |
| Njurar och urinvägar | <i>Ingen känd frekvens</i> | Akut njurkris* |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | <i>Ingen känd frekvens</i> | Oregelbunden menstruation, amenorré |
| Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället | <i>Vanliga</i> | Försämrad sårhäkning |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Hudreaktioner vid läkemedlets administreringsställe, perifert ödem, trötthet, sjukdomskänsla, utsättningssymptom |
| Undersökningar | <i>Vanliga</i> | Minskning av blodets kaliumkoncentration |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Ökning av alaninaminotransaminas- (ALAT), aspartataminotransaminas- (ASAT) och blodets alkaliska fosfatasvärden; ökning av intraokulärt tryck; nedsatt kolhydrattolerans; ökad kalciumnivå i urinen; minskade reaktioner vid hudtest |
| Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer | <i>Ingen känd frekvens</i> | Senruptur (speciellt i akillessenan), ryggradskompressionsfraktur |

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

De metaboliska och antiinflammatoriska effekterna hos metylprednisolonnatriumsuccinat är liknande som hos metylprednisolon. Dessa två läkemedel är liknande gällande den biologiska aktiviteten i parenteral administrering och i ekvimolära mängder.

Styrkan av den relativa effekten av intravenöst administrerat metylprednisolonnatriumsuccinat är minst fyrfaldig jämfört med hydrokortisonnatriumsuccinat räknat på basen av minskningen av eosinofilmängden. Samma gäller för styrkan av den relativa effekten av oralt administrerat metylprednisolon och hydrokortison.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken av metylprednisolon är linjär och oberoende av administreringsvägen.

Plasmakoncentrationen av metylprednisolon mättes med hjälp av vätskekromatografibestämning (HPLC) med stor upplösningsförmåga. När 14 friska vuxna män gavs 40 mg metylprednisolonnatriumsuccinat intramuskulärt, var den maximala plasmakoncentrationen som uppnåddes på en timme i medeltal 454 ng/ml. Efter 12 timmar av läkemedelsintaget hade plasmakoncentrationen av metylprednisolon minskat till värdet 31,9 ng/ml. Efter 18 timmar av läkemedelsintaget observerades inget metylprednisolon längre i plasma. Enligt AUC (area under the curve)-värdet var den fullständiga absorptionen av intramuskulärt administrerat metylprednisolonnatriumsuccinat samma som för motsvarande intravenöst administrerade läkemedelsmängd.

Enligt studieresultat förvandlas den förestrade formen av metylprednisolonnatriumsuccinat snabbt och fullständigt till dess aktiva form (metylprednisolon) oberoende av administreringsvägen.

Absorptionsgraden av obundet metylprednisolon konstaterades vara lika stor vid intravenös och intramuskulär administrering, och signifikant större än vid oral administrering av metylprednisolon som oral lösning och tabletter. Metylprednisolon distribueras omfattande i vävnader, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjolk. Hos människan binder sig ca 77 % av metylprednisolon till plasmaproteiner.

Metylprednisolon metaboliseras i människans lever till inaktiva metaboliter, varav de viktigaste är 20-alfa-hydroximetylprednisolon och 20-beta-hydroximetylprednisolon. Metabolismen i levern sker huvudsakligen via CYP3A4-enzymet (interaktioner associerade med CYP3A4-förmedlad metabolism, se avsnitt 4.5).

Den genomsnittliga halveringstiden för elimineringen av metylprednisolon är 1,8–5,2 timmar. Den skenbara distributionsvolymen av metylprednisolon är ca 1,4 ml/kg och dess totala clearance är ca 5–6 ml/min/kg.

Liksom andra CYP3A4-substrat kan metylprednisolon också vara ett substrat av ABC-transportproteinet (ABC-transportproteinets p-glykoprotein). Detta kan ha en betydelse för distributionen i vävnader och interaktioner med andra läkemedel.

Doseringen behöver inte justeras hos patienter med njursvikt. Metylprednisolon är dialyserbart med hjälp av hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Enligt konventionella studier som berör farmakologisk säkerhet och toxicitet vid upprepad dosering konstaterades inga oförväntade faror. I studier utförda med upprepade doser var de konstaterade toxiciteterna sådana som kunde förväntas ske efter kontinuerlig exponering för exogena binjurebarkssteroider.

Mutagenicitet:

När läkemedlet testades i begränsade studier med bakterie- och däggdjursceller fick man inga bevis på eventuella genetiska mutationer eller kromosommutationer.

Karcinogenicitet:

Karcinogenicitet har inte studerats i långtidsstudier utförda med djur, eftersom läkemedlet endast är avsett för kortvarig användning. I studier som utförts hittills har inga tecken på karcinogen aktivitet hittats.

Reproduktionstoxicitet:

Djurstudier som berör reproduktion eller fertilitet där särskilt effekter på försvagad fertilitet skulle ha undersökts saknas. Kortikosteroider har visat sig reducera fertiliteten vid administrering till råttor. Hos hanrättor som fick kortikosteron observerades reversibla skadliga effekter på fertiliteten. Minskad vikt och mikroskopiska förändringar observerades i prostata och sädesblåsor. Antalet implantationer och levande foster minskade, och dessa effekter förekom inte efter parning i slutet av återhämningsperioden.

Hos avkomlingar av möss som behandlats med metylprednisolon under dräktigheten observerades en ökning av gomspalt. Metylprednisolon gavs till möss i mängder som motsvarar allmänna dosmängder som administreras oralt hos människan.

Hos råttor som behandlats med metylprednisolon under dräktigheten observerades en ökning av fel i hjärta och blodkärl samt minskad kroppsvikt hos avkomman. Mängden metylprednisolon som gavs till rättorna motsvarar en oral dosmängd hos människan men den var toxisk för råttmödrarna. I en annan studie observerades däremot inga teratogena effekter hos råttor som fick metylprednisolon i mängder som motsvarar < 1–18-faldigt allmänna orala doser hos människan. Hos avkomlingar av kaniner som behandlades med metylprednisolon under dräktigheten rapporterades riklig fosterdödlighet och olika missbildningar i det centrala nervsystemet och skelettet. Metylprednisolon gavs till kaninerna i mindre doser än de som ges till människan. Det är inte känt vad betydelsen av dessa fynd har på risken för missbildningar hos barn vars mödrar har behandlats med metylprednisolon under graviditeten. Säkerhetsmarginalerna för rapporterade teratogena effekter är inte kända.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumvätefosfat, vattenfri
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Kompatibiliteten av metylprednisolonnatriumsuccinatlösningen vid intravenös administrering och dess hållbarhet ensam och med andra läkemedel i intravenösa blandningar beror på lösningens surhetsgrad, koncentration, tid och temperatur samt metylprednisolonets löslighet. För att undvika kompatibilitets-

och hållbarhetsproblem ska Methylprednisolone Orion (methylprednisolonnatriumsuccinat) alltid om möjligt ges separat från andra läkemedel (för mera information se avsnitt 4.5).

6.3 Hållbarhet

2 år.

Färdigberedda lösningar och utspädningar ska användas genast eller inom en kort tidsperiod efter att de tillverkats. Färdigberedda lösningar och utspädningar får inte förvaras i kylskåp. Från en mikrobiologisk synvinkel ska preparatet användas genast, såvida metoden för öppning/färdigberedning/utspädning inte utesluter risken för mikrobkontamination. Om preparatet inte används genast är förvaringen och förhållandena under användningen på användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i originalförpackningen.

Förvaring av färdigberett läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (typ I) av glas med bromobutylgummipropp och flip off-kapsyl.

125 mg: förpackningsstorlek 1 x 4 ml injektionsflaska.

250 mg: förpackningsstorlek 1 x 10 ml injektionsflaska.

500 mg: förpackningsstorlek 1 x 20 ml injektionsflaska.

1 000 mg: förpackningsstorlek 1 x 30 ml injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Methylprednisolone Orion 125 mg, 250 mg, 500 mg och 1 000 mg pulver till injektionsvätska, lösning, ska färdigberedas med sterilt vatten för injektionsvätskor. Detta läkemedel kan administreras intravenöst eller intramuskulärt. Vid nödsituationer bör läkemedlet injiceras intravenöst inom en lämplig tidsperiod. Höga intravenösa doser ska ges under minst 30 minuter. Doser på högst 250 mg ska ges intravenöst under minst 5 minuter.

Tillverkning av injektionslösningen (färdigberedning)

| Lösningsmedel & koncentrationer | Methylprednisolone Orion-styrkor | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|------------|------------|------------|
| | 125 mg | 250 mg | 500 mg | 1 000 mg |
| Vatten för injektionsvätskor | 2,1 ml | 4 ml | 8 ml | 16 ml |
| Lösningens koncentration | 62,5 mg/ml | 62,5 mg/ml | 62,5 mg/ml | 62,5 mg/ml |

Lösningen som tillverkats för intravenös infusion ska spädas ut med en 5-procentig glukoslösning, isotonisk koksaltlösning eller med en 5-procentig glukoslösning som blandats i en isotonisk koksaltlösning

Tillverkning av infusionslösningen (utspädning)

| | |
|--|--|
| Glukos 5 % | Späd ut 2 ml av 62,5 mg/ml färdigberedd lösning till mängden 100 ml med lösningsmedel för infusion |
| Lösningens koncentration | 1,25 mg/ml |
| NaCl 0,9 % | Späd ut 2 ml av 62,5 mg/ml färdigberedd lösning till mängden 100 ml med lösningsmedel för infusion |
| Lösningens koncentration | 1,25 mg/ml |
| Glukos 5 % i 0,9 % NaCl-lösning | Späd ut 2 ml av 62,5 mg/ml färdigberedd lösning till mängden 100 ml med lösningsmedel för infusion |
| Lösningens koncentration | 1,25 mg/ml |

Färdigberedda lösningar ska användas genast efter att de tillverkats. Kompatibilitetsproblem med andra läkemedel kan undvikas genom att ge läkemedlet separat och endast i ovannämnda lösningar.

Anvisning för kassering: kassera eventuell oanvänd lösning.

Parenterala preparat ska kontrolleras visuellt ifall av partiklar och missfärgning före administrering alltid då lösningen och behållaren tillåter det. Preparatet får inte användas efter hållbarhetstiden. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

125 mg: 31086
250 mg: 31087
500 mg: 31088
1 000 mg: 31089

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.6.2014
Datum för den senaste förnyelsen: 12.5.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.4.2022