

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solomet 4 mg tabletit

Solomet 16 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Solomet 4 mg:n tabletti: Yksi tabletti sisältää 4 mg metyyliiprednisolonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 67 mg laktoosia (monohydraattina).

Solomet 16 mg:n tabletti: Yksi tabletti sisältää 16 mg metyyliiprednisolonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 124 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

4 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, tasainen, reunallinen, jako-uurteellinen tabletti, Ø 6,9-7,3 mm.

16 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, tasainen, reunallinen, jako-uurteellinen tabletti, Ø 8,9-9,3 mm, koodi ORN 346.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Systemistä glukokortikoidihoitoa vaativat sairaustilat, erityisesti autoimmuunitaudit;

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

4.2 Annostus ja antotapa

Alkuannos määräytyy taudin ja sen vaikeusasteen mukaan ja on yleensä 4–48 mg/vrk. Suurempia annoksia saattaa kuitenkin olla tarpeen käyttää vakavissa akuuteissa sairauksissa. Mikäli hoidossa tullaan toimeen yhdellä vuorokausiannoksella, suositetaan sen ottamista aamulla. Pitkäaikaishoidossa pyritään pienimpään riittävään, mahdollisesti vuoroamuin tapahtuvaan annostukseen. Annoksen ylittäessä noin 6 mg/vrk haittavaikutusten riski lisääntyy selvästi. Lapsille suositellaan pienempiä annoksia.

Alla olevat annosohjeet ovat ohjeellisia suositeltavia vuorokausiannoksia hoitoa aloitettaessa:

- systeemiset reumataudit: 4–16 mg
- kollageenisairaudet: 20–100 mg
- allergiset tilat: 12–48 mg
- keuhkosairaudet: enintään 64 mg
- elinsiirtojen hylkimisreaktiot: enintään 7 mg/kg/pv
- maksasairaudet: 16–48 mg
- dermatologiset sairaudet: 80–360 mg
- hematologiset sairaudet: 16–100 mg
- neurologiset sairaudet: enintään 200 mg
- kasvaimiin liittyvä aivoödeema: 200–1000 mg
- silmätaudit: 12–40 mg
- neoplastiset sairaudet: 16–100 mg
- munuaistaudit: 32–48 mg
- gastrointestinaaliset sairaudet: enintään 60 mg.

Glukokortikoidihoidon keskeytsoireyhtymän välttämiseksi pitkäaikainen kortikosteroidihoito on keskeytettävä asteittain useiden viikkojen kuluessa. Vuoropäivännostelu pienentää lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hoidon lopettamiseen liittyvän keskeytsoireyhtymän riskiä.

Pitkäaikainen systeeminen kortikosteroidihoito aiheuttaa lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, joka voi kestää kuukausia hoidon päättymisen jälkeen, minkä vuoksi stressitilanteissa, kuten vamman, sairauksien ja kirurgian yhteydessä, on tarvittaessa lisättävä Solomet-annostusta tai annettava muuta glukokortikoidia (ks. kohta 4.8).

4.3 Vasta-aiheet

- systeeminen sieni-infektio
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppressiiviset vaikutukset / infektioalttius

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

Immuunivastetta heikentäviä lääkeaineita käyttävät potilaat ovat alttiimpia infektioille kuin terveet

yksilöt. Esimerkiksi vesirokko tai tuhkarokko voi olla vakava ja jopa kuolemaan johtava kortikosteroideja käyttävälle lapselle tai aikuiselle, jolla ei ole niille immunitteettia.

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

Kortikosteroidien merkitys septisessä sokissa on ollut kiistanalainen; ensimmäisissä tutkimuksissa on ilmoitettu sekä suotuisia että haitallisia vaikutuksia. Äskettäin on esitetty, että kortikosteroidilisästä olisi hyötyä septisessä sokissa, johon liittyy lisämunuaisten vajaatoiminta. Kortikosteroidien rutiinikäyttöä septisessä sokissa ei kuitenkaan suositella. Systemaattinen katsaus ei tukenut lyhyen suuriannoksen 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 asetyyliä sisältäviä NSAIDeja yhdessä kortikosteroidien kanssa.

Vaikutukset immuunijärjestelmään

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

Vaikutukset umpieritykseen

Farmakologisten kortikosteroidiannosten pitkäaikainen käyttö voi vaimentaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin toimintaa (sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta). Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan vaikeusaste ja kesto vaihtelevat potilaan, annoksen, antovälin, antoajankohdan ja glukokortikoidihoidon keston mukaan. Tämä vaikutus voidaan minimoida antamalla lääke joka toinen päivä.

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

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

Jos potilas altistuu kortikosteroidihoidon aikana poikkeuksellisen vaikealle stressille, hänelle on

annettava normaalia suurempi annos nopeavaikutteista kortikosteroidia ennen stressaavaa tilannetta sekä sen aikana ja jälkeen.

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

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.

Kilpirauhasen liikatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla on metyyliprednisolonista aiheutuva hypokaleemia, voi esiintyä tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta. Tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta on epäiltävä, jos metyyliprednisolonihoitoa saavalla potilaalla on lihashäikkouden oireita tai löydöksiä, etenkin jos potilaalla on kilpirauhasen liikatoiminta. Tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta epäiltäessä on välittömästi aloitettava veren kaliumpitoisuuden seuranta ja annettava asianmukaista hoitoa veren kaliumpitoisuuden palauttamiseksi normaalille tasolle.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Psyykkiset häiriöt

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

Systeemisten steroidien käytön aikana voi ilmetä mahdollisesti vakavia psyykkisiä haittavaikutuksia. Oireita ilmenee tyypillisesti muutaman päivän tai viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Useimmat reaktiot häviävät joko annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen, tosin spesifistä hoitoa voidaan tarvita. Kortikosteroidien käytön lopettamisen yhteydessä on ilmoitettu psyykkisiä vaikutuksia. Tällaisten vaikutusten esiintymistiheyttä ei tiedetä. Potilasta ja/tai häntä hoitavaa henkilöä on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos psyykkisiä oireita ilmenee, erityisesti jos potilaan epäillään olevan masentunut tai hautovan itsemurha-ajatuksia. Potilaan ja/tai häntä hoitavan henkilön on oltava tietoinen mahdollisista psyykkisistä vaikutuksista, joita voi ilmetä kortikosteroidiannosta pienennettäessä tai heti kortikosteroidien käytön loputtua.

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

Vaikutukset hermostoon

Kortikosteroidia on käytettävä varoen potilaalle, jolla on kouristuksia.

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

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

Vaikutukset silmiin

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

Näköhäiriö

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

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

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

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

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

Systeemisiä kortikosteroideja on käytettävä varoen ja vain kriittisissä tilanteissa potilaalle, jolla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Potilaan vointia on seurattava huolellisesti, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai vastikään ollut sydäninfarkti (sydänlihaksen repeämää on raportoitu).

Systeemisiä kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on korkea verenpaine. Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on sydänlääkitys, kuten digoksiini, koska kortikosteroidit voivat aiheuttaa elektrolyyttihäiriöitä/hypokalemiaa (ks. kohta 4.8).

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

Vaikutukset ruoansulatuskanavaan

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

Yhdistelmähoitossa ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa maha-suolikanavan haavojen kehitymisriski on suurentunut.

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

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa akuutin haimatulehduksen.

Vaikutukset maksaan ja sappeen

Maksan ja sapen häiriöitä on raportoitu harvoin, ja suurimmassa osassa tapauksia ne korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi asianmukainen seuranta on tarpeen. Kortikosteroidien vaikutus tehostuu maksakirroosia sairastavilla potilailla.

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 hengityslihaksiin ja aiheuttaa jopa nelirajahalvauksen. Kreatiiniakinaasiarvo 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 hypertensioon yleistyminen sekä virtsantulon vähenemistä on havaittu kortikosteroideilla mukaan lukien metyyliiprednisoloni. Siksi verenpaine ja munuaisten toiminta (s-kreatiniini) on tarkastettava säännöllisesti. Verenpainetta on kontrolloitava tarkasti, jos munuaiskriisiä epäillään.

Kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

Tutkimukset

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

Vammat, myrkytykset ja toimenpiteisiin liittyvät komplikaatiot

Systeemisiä kortikosteroideja ei pidä käyttää traumaattisen aivovaurion hoitoon.

Monikeskustutkimuksen tulosten mukaan kuolleisuus lisääntyi vammaa seuranneiden kahden viikon ja 6 kuukauden kuluttua metyyliiprednisolonia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tämän syy-yhteyttä metyyliiprednisolonihoitoon 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.

Metyyliiprednisolonin 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.

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

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 metyyliprednisolonin annon jälkeen kehittyä hypertrofinen kardiomyopatia, joten sydämen toiminnasta ja rakenteesta on tehtävä asianmukainen diagnostinen arvio, ja niitä on seurattava.

Apuaineet

Solomet sisältää laktoosia (monohydraattina). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

CYP3A4:n estäjät: CYP3A4-aktiivisuutta estävät lääkeaineet pienentävät yleensä maksapuhdistumaa ja suurentavat CYP3A4-substraatteina toimivien lääkeaineiden (kuten metyyliprednisolonin) pitoisuutta veressä. Kun potilas käyttää myös CYP3A4:n estäjää, metyyliprednisolonin annosta on ehkä muutettava steroideihin liittyvän toksisuuden välttämiseksi.

Yhteiskäytön 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, mibefradiili, aprepitantti, fosaprepitantti, HIV-proteasasin 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 indusoijien samanaikainen käyttö voi vaatia metyyliprednisolonin annostuksen suurentamista halutun hoitovasteen saavuttamiseksi.

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

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

Metyyliprednisolonin ja takrolimuusin samanaikainen anto voi pienentää takrolimuusipitoisuutta.

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

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

Metyyliprednisoloni voi vaikuttaa isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.

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

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

Lääkeaineryhmä tai -tyyppi - lääkeaine tai jokin muu aine	Yhteisvaikutus/vaikutus
Antibakteriaalinen aine - fluorokinolonit	Fluorokinolonien ja glukokortikosteroidien samanaikainen anto suurentaa erityisesti iäkkäiden potilaiden jännerepeämien riskiä.
Antikoagulantit (suun kautta otettavat)	Metyyliprednisolonin vaikutus suun kautta otettaviin antikoagulantteihin vaihtelee. Antikoagulanttien ja kortikosteroidien samanaikaisessa annossa on ilmoitettu sekä antikoagulanttivaikutusten lisääntymistä että vähenemistä. Siksi veren hyytymisarvoja on seurattava halutun antikoagulanttivaikutuksen säilyttämiseksi.
Antikolinergiset aineet - hermo-lihasliitoksen salpaajat	Kortikosteroidit saattavat muuttaa antikolinergisten aineiden vaikutuksen. 1) Suurten kortikosteroidiannosten ja antikolinergisten aineiden, kuten hermo-lihasliitoksen salpaajien samanaikaisessa käytössä (ks. lisätietoja kohdasta 4.4, Vaikutukset luustoon ja lihaksiin) on ilmoitettu akuutti lihassairaus. 2) Kortikosteroidien käytäneillä 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.

Diabeteslääkkeet	Koska kortikosteroidit saattavat suurentaa verensokeripitoisuutta, antihyperglykeemisten lääkkeiden annoksia on ehkä muutettava.
Aromataasin estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidin aiheuttama lisämunuaisen suppressio voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia umpierityksen muutoksia.
Immuunivastetta heikentävät lääkeaineet	Metyylijprednisolonilla on additiivisia immunosuppressiivisia vaikutuksia samanaikaisessa annossa muiden immuunivastetta heikentävien lääkeaineiden kanssa; tämä voi lisätä sekä hoitovaikutuksia että haittavaikutuksia.
Tulehduskipulääkkeet - asetyylisalisyylihappo suurina annoksina	1) Kortikosteroidien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi suurentaa ruoansulatuselimistön verenvuotojen ja haavaumien riskiä. 2) Metyylijprednisoloni saattaa suurentaa suurina annoksina käytetyn asetyylisalisyylihapon puhdistumaa. Metyylijprednisolonilääkityksen 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 tai beeta-2-agonistien samanaikaisessa käytössä.

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 alkion tai sikiölle mahdollisesti koituvia haittavaikutuksia vasten.

Raskaus

Eläintutkimusten mukaan tiineille naaraille annetut kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa poikkeamia sikiöiden kehitykseen, kuten suulakihalkioita ja kohdunsisäisen kasvun hidastumista, sekä vaikuttaa aivojen kasvuun ja kehitykseen. Metyylijprednisolonia saa käyttää raskausaikana vain kriittisissä tilanteissa, koska ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole pystytty vahvistamaan valmisteen käytön turvallisuutta raskausaikana.

Jotkut kortikosteroidit läpäisevät istukan helposti. Retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin, että kortikosteroideja käyttäneille äideille syntyi tavallista enemmän pienen syntymäpainon omaavia lapsia. Vaikka lisämunuaisen vajaatoiminta on harvinainen lapsilla, jotka ovat sikiöaikanaan altistuneet kortikosteroideille, suurille kortikosteroidiannoksille altistuneita lapsia on seurattava tarkoin ja heidät on tutkittava lisämunuaisen vajaatoiminnan riskin varalta.

Kortikosteroidien vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

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

Imetys

Kortikosteroidit erittyvät ihmisen rintamaitoon.

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

Hedelmällisyys

Kortikosteroidien on eläinkokeissa todettu heikentävän hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Taulukko 2: Haittavaikutukset elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	<i>Tuntematon</i>	Tuumorilyysioireyhtymä, Kaposin sarkooma
<i>Infektiot</i>	<i>Yleinen</i>	Infektio (ks. kohta 4.4)
	<i>Tuntematon</i>	Opportunistinen infektio (ks. kohta 4.4)
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Tuntematon</i>	Lääkeyliherkkyysoireyhtymät (mukaan lukien anafylaktiset ja sitä muistuttavat reaktiot, joihin voi liittyä verenkiertosokki, sydämenpysähdys, bronkospasmi)
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Tuntematon</i>	Leukosytoosi
<i>Umpieritys</i>	<i>Yleinen</i>	Elimistön oman kortikotropiini- ja kortisolierityksen esto (pitkäaikaishoidossa), Cushingin oireyhtymän kaltainen tila
	<i>Tuntematon</i>	Hypopituuitarismi, steroidien vieroitusoireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Yleinen</i>	Natriumretentio, nesterentio
	<i>Tuntematon</i>	Glukoositoleranssin heikkeneminen, hypokaleeminen alkaloosi, dyslipidemia, metabolinen asidoosi, insuliinin (tai diabeetikon suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkkeiden) tarpeen lisääntyminen, negatiivinen typpitasapaino (proteiinikatabolian vuoksi), veren ureapitoisuuden

		suureneminen, ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painonnousuun), lipomatoosi, epiduraalinen lipomatoosi
Psyykkiset häiriöt	<i>Yleinen</i>	Masentuneisuus, euforinen mieliala
	<i>Tuntematon</i>	Mielialanvaihtelut, psyykinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset, psykoottiset häiriöt (myös mania, harhaluulot, aistiharhat ja skitsofrenia tai sen paheneminen), sekavuus, mielenterveyshäiriö, ahdistuneisuus, persoonallisuusmuutokset, epänormaali käyttäytyminen, unettomuus, ärtyneisyys
Hermosto	<i>Tuntematon</i>	Kallonsisäisen paineen suureneminen (johon liittyy papilledema [hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen suureneminen]), konvulsiot, muistinmenetykset, kognitiivinen toimintahäiriö, heitehuimaus, päänsärky
Silmät	<i>Yleinen</i>	Kaihi
	<i>Tuntematon</i>	Eksofthalmus, glaukooma, korioretinopatia, sarveiskalvon ohentuminen, kovakalvon ohentuminen, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Tuntematon</i>	Kiertohuimaus
Sydän	<i>Tuntematon</i>	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (alttiilla potilailla), sydämen rytmihäiriö, sydäninfarktin jälkeinen sydänlihaksen repeytymä
Verisuonisto	<i>Yleinen</i>	Hypertensio
	<i>Tuntematon</i>	Hypotensio, valtimoembolia, tromboottiset tapahtumat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Tuntematon</i>	Hikka, keuhkoembolia
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen</i>	Peptinen haavauma (joka voi puhjeta ja vuotaa)
	<i>Tuntematon</i>	Mahalaukun verenvuoto, suolen perforaatio, haimatulehdus, vatsakalvotulehdus (ks. kohta 4.4), haavainen ruokatorvitulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsakipu, vatsan turvotus, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi
Maksa ja sappi	<i>Tuntematon</i>	Maksaentsyymipitoisuuksien

		nousu
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Yleinen</i>	Ääreisturvotus, mustelmat, ihon atrofia, akne
	<i>Tuntematon</i>	Angioedeema, petekia, telangiektasia, stria, ihon hypopigmentaatio ja hyperpigmentaatio, hirsutismi, ihottuma, eryteema, kutina, urtikaria, liikkahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen</i>	Kasvun hidastuminen (lapsilla), luukato, lihasheikkous
	<i>Tuntematon</i>	Luukuolio, patologiset luunmurtumat, lihasten surkastuminen, lihassairaus, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Tuntematon</i>	Skleroderman munuaiskriisi*
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Tuntematon</i>	Epäsäännöllinen kuukautisvuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i>	Haavan paranemisen heikkeneminen
	<i>Tuntematon</i>	Väsymys, huonovointisuus
Tutkimukset	<i>Yleinen</i>	Veren kaliumpitoisuuden pieneneminen
	<i>Tuntematon</i>	Alaniiniaminotransaminaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransaminaasi- (ASAT) ja veren alkalisen fosfataasiarvojen kohoaminen; silmänpaineen kohoaminen; hiilihydraatti-toleranssin 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. Metyylijprednisoloni on dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät kortikosteroidit, Glukokortikoidit, ATC-koodi: H02AB04.

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

Glukokortikoidit mukaan lukien metyylijprednisoloni vaimentavat tai estävät monien erilaisten ärsykkeiden, kuten mekaanisten, kemiallisten, infektioiden tai immunologisten tekijöiden ja säteilyn aiheuttamaa immuuni- ja tulehdusvastetta. Glukokortikoidien vaikutus on siis pääasiassa palliatiivista. Metyylijprednisoloni on vahva, tulehdusta lievittävä steroidi. Sen tulehdusta estävä vaikutus on paljon voimakkaampi kuin prednisolonilla, ja se aiheuttaa sitä vähemmän natrium- ja nesteretentiota.

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

Glukokortikoidit vähentävät ACTH:n eritystä, endogeenisen kortisonin tuotantoa ja johtavat pitkäaikaishoidossa lisämunaiskuoren atrofioitumiseen ja vajaatoimintaan. Metyylijprednisolonin 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen kortikotropiinin erityks estyy noin 1,5 vuorokaudeksi. Glukokortikoidit vaikuttavat myös hiilihydraattien, kalsiumin, D-vitamiinin, proteiinien ja lipidien aineenvaihduntaan. Metaboliset vaikutukset puolestaan altistavat metyylijprednisolonia käyttävät potilaat hyperglykemialle, osteoporoosille, lihasatrofialle ja dyslipidemialle. Monimuotoisesta vaikutusprofiilista johtuen glukokortikoidit vaikuttavat myös verenpaineeseen sekä mielialaan ja käyttäytymiseen.

Metyylijprednisolonilla on ainoastaan heikko mineralokortikoidivaikutus.

5.2 Farmakokinetiikka

Metyylijprednisolonin farmakokinetiikka on lineaarinen ja antoreitistä riippumaton.

Imeytyminen

Suun kautta otetun metyylijprednisolonin biologinen hyötyosuus on yleensä > 80 % mutta voi suuriannoksisessa hoidossa laskea 60 %:iin. Metyylijprednisolonin huippupitoisuus saavutetaan 1-2 tunnissa suun kautta annostelusta.

Sitoutumattoman metyylijprednisolonin imeytymisaste todettiin yhtä suureksi annossa laskimoon ja

lihakseen ja merkitsevästi suuremmaksi kuin metyyliiprednisolonin annossa suun kautta oraaliliuoksena ja tabletteina.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Kortikosteroidit ovat aiheuttaneet eläinkokeissa huuli- ja suulakihalkioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Liivate
Magnesiumstearaatti
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen HDPE-tölkki; 30, 50 ja 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

4 mg tabletti: 9488
16 mg tabletti: 9489

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. toukokuuta 1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. syyskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.12.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Solomet 4 mg tabletter
Solomet 16 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Solomet 4 mg tablett innehåller 4 mg metylprednisolon.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 67 mg laktos (som monohydrat).

En Solomet 16 mg tablett innehåller 16 mg metylprednisolon.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 124 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

4 mg tabletten: Vit eller nästan vit, jämn, har kanter och en brytskåra, Ø 6,9–7,3 mm.

16 mg tabletten: Vit eller nästan vit, jämn, har kanter och en brytskåra, Ø 8,9–9,3 mm, kod ORN 346.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sjukdomstillstånd som kräver systemisk glukokortikoidbehandling, särskilt autoimmunsjukdomar;

- inflammatoriska och systemiska reumatiska sjukdomar (t.ex. ledgångsreumatism, barnreumatism, ryggradsreumatism)
- kollagensjukdomar (t.ex. systemisk *lupus erythematosus*, systemisk dermatomyosit)
- allergiska tillstånd (t.ex. överkänslighetsreaktioner orsakade av läkemedel, serumsjukdom, kontakteksem, anafylaktisk chock)
- lungsjukdomar (t.ex. lungsarkoidos, astma)
- sänkning av intrakraniellt tryck (bl.a. hjärnödem associerat med tumörer)
- avstöttningsreaktion vid organtransplantation
- vissa hudsjukdomar (t.ex. *pemphigus vulgaris*)
- hematologiska sjukdomar (t.ex. idiopatisk trombocytopen purpura, autoimmun hemolytisk anemi)
- neoplastiska sjukdomar (t.ex. leukemi, malignt lymfom)
- leversjukdomar (t.ex. autoimmun hepatit)
- neurologiska sjukdomar (t.ex. multipel skleros, *myasthenia gravis*)
- ögonsjukdomar (t.ex. uveit, synnervsinflammation)
- njursjukdomar (t.ex. glomerulonefrit)
- samt gastrointestinala sjukdomar (t.ex. ulcerös kolit, Crohns sjukdom).

4.2 Dosering och administreringsätt

Startdosen bestäms enligt sjukdomen och dess svårhetsgrad och är oftast 4–48 mg/dygn. Vid allvarliga akuta sjukdomar kan det finnas ett behov av större doser. Om man klarar sig med en dos per dygn, rekommenderas det att den tas på morgonen. I långtidsvård strävar man efter den minsta tillräckliga dosen som eventuellt doseras varannan morgon. Då dosen överskrider ungefär 6 mg/dygn ökar risken för biverkningar tydligt. För barn rekommenderas mindre doser.

Doseringsinstruktionerna nedan är vägledande rekommenderade dygnsdoser vid början av behandlingen:

- systemiska reumatiska sjukdomar: 4–16 mg
- kollagensjukdomar: 20–100 mg
- allergiska tillstånd: 12–48 mg
- lungsjukdomar: maximalt 64 mg
- avstöttningsreaktioner vid organtransplantation: maximalt 7 mg/kg/dygn
- leversjukdomar: 16–48 mg
- dermatologiska sjukdomar: 80–360 mg
- hematologiska sjukdomar 16–100 mg
- neurologiska sjukdomar: maximalt 200 mg
- hjärnödem associerat med tumörer: 200–1000 mg
- ögonsjukdomar: 12–40 mg
- neoplastiska sjukdomar: 16–100 mg
- njursjukdomar: 32–48 mg
- gastrointestinala sjukdomar: maximalt 60 mg.

För att undvika syndrom som är associerat med avbrytningen av glukokortikoidbehandlingen bör man avbryta behandlingen gradvis under flera veckors tid. Dosering varannan dag minskar risken för binjurebarksinsufficiens och syndrom som är associerat med avbrytningen av behandlingen.

En långvarig systemisk kortikosteroidbehandling orsakar binjurebarksinsufficiens som kan pågå flera månader efter avbrytningen av behandlingen. Därför bör man vid behov öka Solomet-dosen eller ge någon annan glukokortikoid vid stresstillstånd, såsom i samband med skada, sjukdomar eller kirurgi (se avsnitt 4.8).

4.3 Kontraindikationer

- systemisk svampinfektion
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

För en patient som får immunosuppressiva kortikosteroiddoser bör man inte ge vaccin som innehåller levande eller försvagade patogener.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunosuppressiva verkningar / infektionsbenägenhet

Kortikosteroider kan öka infektionsbenägenheten, täcka symptom för infektioner och det kan uppstå nya infektioner då man använder kortikosteroider. De kan också försvaga patientens immunförsvar och försvåra lokaliseringen av infektioner. En infektion orsakad av vilken som helst patogen (virus, bakterie, svamp, urdjur eller mask) i vilken som helst del av kroppen kan vara associerad med användningen av kortikosteroider ensamt eller tillsammans med något annat läkemedel som försvagar immunsvaret genom att påverka cellförmedlad eller antikroppsformedlad immunitet eller neutrofilernas funktion. Dessa infektioner kan vara lindriga, men de kan också vara allvarliga och även leda till döden. Användning av stora kortikosteroiddoser ökar frekvensen för inflammationskomplikationer.

Patienter som använder läkemedel som försvagar immunsvaret är mera mottagliga för infektioner än friska individer. Till exempel vattkoppor eller mässling kan vara allvarligt och t.o.m. dödligt för barn eller vuxna som använder kortikosteroider och inte har en immunitet mot sjukdomarna.

Extrem försiktighet uppmanas också vid användningen av kortikosteroider om patienten har någon känd eller misstänkt parasitinfektion, såsom *Strongyloides* (rundmask) -infektion. Hos dessa patienter kan immunsuppressionen som orsakas av kortikosteroider orsaka *Strongyloides*-superinfektion och spridning av infektionen i samband med larvernas breda migration. Detta kan ofta leda till en svår enterokolit och möjligtvis till gramnegativ septikemi som leder till döden.

Betydelsen av kortikosteroider i septisk chock har varit kontroversiell. I de första undersökningarna har man rapporterat om både fördelaktiga och skadliga effekter. Det har nyligen presenterats att det skulle finnas en nytta av kortikosteroidtillskott i septisk chock som är relaterad till binjureinsufficiens. Rutin användning av kortikosteroider i septisk chock rekommenderas dock inte. En systematisk översikt stödde inte användningen av en kort högdoserad kortikosteroidbehandling. Metaanalyser och översikten tyder dock på att en längre (5–11 dygn) lågdoserad kortikosteroidbehandling kan minska på dödligheten.

En patient som får immunosuppressiva kortikosteroiddoser får inte ges vaccin som innehåller levande eller försvagade patogener. För en sådan här patient kan man ge vaccin som innehåller döda eller inaktiverade patogener, men patientens respons för dessa vaccin kan vara försvagad. Det önskvärda vaccinet kan ges till en patient vars kortikosteroiddos inte är immunosuppressiv.

Kortikosteroider får användas vid aktiv tuberkulos endast om tuberkulosen är fulminant eller disseminerad eller om det samtidigt ges en lämplig tuberkulosmedicinering med kortikosteroiderna. Om kortikosteroider måste ges till en patient med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet ska patienten övervakas noggrant eftersom sjukdomen kan aktiveras. I långvarig kortikosteroidbehandling ska en sådan här patient ges profylaktisk medicinsk behandling.

Det har rapporterats om Kaposi sarkom hos patienter som får kortikosteroidbehandling. Avbrytningen av kortikosteroidbehandlingen kan leda till klinisk remission.

Blodet och lymfsystemet

Försiktigt ska följas vid användning av acetylsalicylsyra och antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (alltså NSAIDs) tillsammans med kortikosteroider.

Effekter på immunsystemet

Allergiska reaktioner kan uppkomma. Eftersom det i sällsynta fall uppkommit hudreaktioner eller anafylaktiska eller liknande reaktioner hos vissa patienter i samband med kortikosteroidbehandling, bör lämpliga säkerhetsåtgärder följas innan man ger kortikosteroider, särskilt om patienten har en känd läkemedelsallergi.

Effekter på endokrina systemet

Långvarigt bruk av farmakologiska kortikosteroiddoser kan dämpa funktionen av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln (sekundär binjurebarksinsufficiens). Svårighetsgraden och längden av binjurebarksinsufficiensen varierar enligt patienten, dosen, doseringsintervallet, administreringstiden och längden av glukokortikoidbehandlingen. Denna effekt kan minimeras genom att ge läkemedlet varannan dag.

En abrupt avbrytning av glukokortikoidbehandlingen kan också orsaka akut, till döden ledande binjureinsufficiens.

Binjurebarksinsufficiensen som orsakas av läkemedlet ska försökas minimeras genom att minska på dosen gradvis. Sådan här relativ insufficiens kan pågå flera månader efter avbrytningen av behandlingen. Därför ska hormonbehandling påbörjas hos patienter som under en sådan här period i avbrytandet av behandlingen är i en stressande situation. Då utsöndringen av mineralkortikosteroider

minskar bör man ge samtidig medicinering med saltersättningsprodukter och/eller mineralkortikosteroider.

Om patienten exponeras under kortikosteroidbehandlingen för exceptionellt svår stress, bör patienten ges en normalt större dos av snabbt verkande kortikosteroid före den stressande situationen samt under den och efter den.

I samband med abrupt avbrytning av användningen av glukokortikosteroider kan "abstinenssyndrom" relaterad till steroider uppkomma, som uppenbarligen inte är relaterad till binjurebarksinsufficiens. Symptom för detta syndrom är tappad aptit, illamående, kräkning, letargi, huvudvärk, feber, ledsmärta, flagnande hud, muskelsmärta, viktnedgång och/eller hypotension. Man har ansett att dessa effekter främst beror på förändringar av glukokortikoidhalten istället för låga kortikosteroidhalter i blodet.

Eftersom glukokortikosteroider kan orsaka Cushings syndrom eller förvärra det, ska användningen av dem undvikas hos personer som lider av Cushings syndrom.

Kortikosteroidernas effekt är starkare än normalt hos patienter som har hypotyreos.

Tyreotoxisk periodisk paralys kan inträffa hos patienter med hypertyreos och med metylprednisoloninducerad hypokalemi. Tyreotoxisk periodisk paralys ska misstänkas hos patienter som behandlas med metylprednisolon och uppvisar tecken eller symtom på muskelsvaghet, särskilt hos patienter med hypertyreos. Om tyreotoxisk periodisk paralys misstänks ska kaliumnivåerna i blodet omedelbart övervakas och hanteras på ett adekvat sätt för att säkerställa att kaliumnivåerna i blodet återgår till det normala.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, även metylprednisolon, kan höja blodsockerhalten, förvärra diabetes och utsätta en patient som får långvarig kortikosteroidbehandling för diabetes.

Psykiska störningar

Vid användning av kortikosteroider kan det förekomma psykiska störningar, såsom eufori, sömnlöshet, humörsvängningar, personlighetsförändringar, djup depression eller tydliga psykotiska symptom. Tillståndet kan förvärras i samband med användningen av kortikosteroider om patienten är emotionellt instabil eller har en tendens för psykos.

Under användningen av systemiska steroider kan det förekomma möjligtvis allvarliga psykiska biverkningar. Symptomen förekommer typiskt några dagar eller veckor efter att man börjat behandlingen. De flesta reaktionerna försvinner antingen efter att man minskat på dosen eller efter att man avslutat behandlingen, visserligen kan specifik behandling behövas. I samband med avbrytningen av användningen av kortikosteroider har det rapporterats om psykiska effekter. Frekvensen av dessa effekter är okänd. Patienten och/eller personen som vårdar patienten bör uppmanas att kontakta en läkare om psykiska symptom förekommer, särskilt om man misstänker att patienten har depression eller självmordstankar. Patienten och/eller personen som vårdar patienten bör vara medveten om eventuella psykiska effekter som kan uppträda då man minskar kortikosteroiddosen eller direkt efter att man slutat använda kortikosteroider.

Man bör överväga särskilt noggrant användningen av kortikosteroider och följa patientens tillstånd om patienten själv eller patientens nära släkting har eller har haft en allvarlig psykisk störning (t.ex. depression, bipolär sjukdom eller tidigare psykos orsakad av kortikosteroider).

Effekter på nervsystemet

Kortikosteroider bör användas med försiktighet för patienter med kramper.

Kortikosteroider bör användas med försiktighet för patienter med *myasthenia gravis* (se avsnittet om myopati under *Effekter på ben och muskler*).

Det har rapporterats om epidural lipomatos hos patienter som får kortikosteroider, oftast vid långvarigt bruk med höga doser.

Effekter på ögonen

På grund av risken för perforering av hornhinnan bör försiktighet följas då kortikosteroider används i samband med ögats *herpes simplex*-infektion. Noggrann övervakning av patienten är också viktigt om patienten själv har glaukom eller om det förekommer i släkten.

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, bör patienten hänvisas till en ögonläkare som avgör 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.

En förlängd användning av kortikosteroider kan orsaka posterior subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (särskilt hos barn), exoftalmus eller förhöjt ögontryck. Förhöjt ögontryck kan orsaka en ögontryckssjukdom som kan skada synnerven. Hos patienter som får glukokortikosteroider kan det förekomma sekundära svamp- och virusinfektioner i ögat mer än normalt.

Kortikosteroidbehandling är associerad med central serös korioretinopati som kan leda till avlossning av näthinnan.

Effekter på hjärta och blodkärl

Glukokortikoider orsakar biverkningar på hjärta och blodkärl, t.ex. dyslipidemi och förhöjt blodtryck. Stora glukokortikoiddoser och en förlängd behandling kan alltså utsätta en patient med diagnostiserade riskfaktorer för hjärt- och blodkärlssjukdomar för även andra hjärt- och blodkärlssjukdomar. Därför bör kortikosteroider användas med försiktighet för dessa patienter, och särskild uppmärksamhet ska fästas i riskfaktorer och hjärtats funktion ska iakttas vid behov. Förekomsten av komplikationer som orsakats av kortikosteroidbehandlingen kan minskas genom att använda en liten dos som ges varannan dag.

Systemiska kortikosteroider bör användas med försiktighet och endast i kritiska tillstånd för patienter med kongestiv hjärtsvikt. Patientens tillstånd bör följas noggrant om patienten har kongestiv hjärtsvikt eller har nyligen haft en hjärtinfarkt (hjärtmuskelruptur har rapporterats).

Systemiska kortikosteroider bör användas med försiktighet för patienter med högt blodtryck. Försiktighet bör också följas då patienter med hjärtmedicinering, såsom digoxin, behandlas eftersom kortikosteroider kan orsaka elektrolytstörningar/hypokalemi (se avsnitt 4.8).

I samband med användning av kortikosteroider har det rapporterats om tromboser och venösa tromboembolier. På grund av detta ska kortikosteroider användas med försiktighet för patienter som har eller har en benägenhet för tromboemboliska sjukdomar.

Effekter på magtarmkanalen

Man har inte en gemensam åsikt om peptiska sår som utvecklas under behandlingen beror på kortikosteroider. Glukokortikoidbehandlingen kan ändå täcka symptom för peptiska sår, och då kan perforation eller blödningar utvecklas utan märkbar smärta. Glukokortikoidbehandlingen kan också täcka peritonit eller andra symptom och tecken associerade med störningar i magtarmkanalen, såsom perforation i magtarmkanalen, obstruktion eller pankreatit.

Risken för utvecklingen av sår i magtarmkanalen ökar med samtidigt bruk av icke-steroida antiinflammatoriska analgetika.

Kortikosteroider bör användas med försiktighet om patienten har en icke-specifik ulcerös kolit, diverkulis, en nylig tarmanastomos eller ett aktivt eller latent peptiskt sår och därmed har en risk för perforation, abscess eller någon annan pyogen infektion.

Stora kortikosteroiddoser kan orsaka akut pankreatit.

Effekter på lever och gallvägar

Det har sällan rapporterats om störningar i lever och gallvägar, och i majoriteten av fallen har de blivit bättre efter avbrytning av behandlingen. Därför krävs lämplig övervakning. Patienter med levercirros får en förstärkt effekt av kortikosteroider.

Effekter på ben och muskler

I samband med stora kortikosteroiddoser har det rapporterats om akut myopati. Sjukdomen förekommer oftast hos patienter som har störningar i neuromuskulära synapsers funktion (t.ex. *myasthenia gravis*), och hos patienter som behandlas samtidigt med antikolinerga ämnen, såsom blockerare av neuromuskulära synapser (t.ex. pankuroniumbromid). 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.

Njur- och urinvägssjukdomar

Akut njurkris

Försiktighet bör följas för patienter med systemisk skleros, eftersom en ökad förekomst av (möjlig dödlig) akut njurkris och hypertension samt en minskning av urinflöde har upptäckts med kortikosteroider inklusive metylprednisolon. Därför bör blodtrycket och njurfunktionen (s-kreatinin) kontrolleras regelbundet. Blodtrycket bör kontrolleras noggrant om njurkris misstänks.

Kortikosteroider bör användas med försiktighet för patienter med njursvikt.

Undersökningar

Medelstora och stora doser av hydrokortison och kortison kan förhöja 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 bör kanske minskas och kosten ska kompletteras med kalium. Alla kortikosteroider ökar utsöndringen av kalcium.

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Systemiska kortikosteroider bör inte användas för behandling av traumatisk hjärnskada. 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.

Samtidigt bruk 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 bör bedömas enskilt för varje patient enligt den dosen som används och behandlingens längd för att avgöra om patienten ska ges daglig eller intermittent behandling.

Patienten ska ges den minsta möjliga kortikosteroiddosen. 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. För patienter med misstänkt eller konstaterad feokromocytom bör man inte ge kortikosteroider i andra fall än efter en noggrann nytta/risk-utvärdering.

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

Pediatrik population

Tillväxt och utveckling av spädbarn/barn som får långvarig kortikosteroidbehandling bör följas noggrant. Tillväxten av barn som får långvarig, daglig glukokortikoidbehandling i uppdelade doser kan stanna upp. Sådan här behandling bör därför ges endast 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.

Stora kortikosteroiddoserna 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

Solomet innehåller laktos (som monohydrat). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon är ett cytokrom P450-enzymsubstrat som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4-enzymet. CYP3A4 är det viktigaste enzymet i CYP-underfamiljen som finns mest av i vuxnas lever. Den 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 aktiva substanser) har påvisats förändra glukokortikoiders metabolism genom att inducera eller hämma CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hämmare: Aktiva substanser som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar ofta leverclearance och ökar koncentrationen av aktiva substanser (såsom metylprednisolon) som verkar som CYP3A4-substrat. Då patienten också använder CYP3A4-hämmare, kan metylprednisolondosen behöva ändras för att undvika steroid-relaterad toxicitet.

Samtidigt bruk av CYP3A4-hämmare, såsom preparat som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Denna kombination bör 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, mibefradil, aprepitant, fosaprepitant, HIV-proteashämmare (t.ex. indinavir och ritonavir), ciklosporin och etinylestradiol/noretisteron. Grapefruktssaft är också en CYP3A4-hämmare.

CYP3A4-inducerare: Aktiva substanser som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar ofta leverclearance och minskar därmed koncentrationen av aktiva substanser som verkar som CYP3A4-substrat i blodet.

Samtidigt bruk av CYP3A4-inducerare kan kräva en ökning av metylprednisolondosen för att uppnå det önskade behandlingssvaret.

Aktiva substanser som tillhör denna grupp är t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, primidimon och fenytoin.

CYP3A4-substrat: Då patienten också använder något annat CYP3A4-substrat, kan clearance av metylprednisolon i levern antingen hämmas eller induceras, och dosen bör anpassas enligt det. Samtidigt bruk av sådana här aktiva substanser kan öka sannolikheten för biverkningar relaterade till någon av de enskilda aktiva substanserna.

Samtidig administrering av metylprednisolon och takrolimus kan minska takrolimuskoncentrationen.

Samtidigt bruk av ciklosporin och metylprednisolon hämmar deras inbördes metabolism, vilket kan leda till en ökning av koncentrationen i plasman av endera eller båda aktiva substanserna. Därför kan biverkningar som uppkommer i monoterapi förekomma lättare vid samtidigt bruk. Vid samtidigt bruk av metylprednisolon och ciklosporin har det rapporterats om konvulsioner.

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

Metylprednisolon kan ha en effekt på isoniazids acetyleringshastighet och clearance.

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 samtidigt bruk av metylprednisolon och andra aktiva substanser

Läkemedelsklass eller -typ - aktiv substans 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 det rapporterats om både ökning och minskning av antikoagulerande effekter. 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 samtidigt bruk av stora kortikosteroiddoser och antikolinerga ämnen, såsom blockerare av neuromuskulära synapser (för mera information se avsnitt 4.4, Effekter på ben och muskler), har det rapporterats om akut myopati. 2) Det har rapporterats om upphävning av pankuroniums och vekuroniums effekt som blockerar neuromuskulära synapser hos patienter som använder kortikosteroider. Detta är en förväntad interaktion med vilken som helst kompetitiv blockerare av neuromuskulära synapser som används samtidigt.
Antikolinesteraser	Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser vid <i>myasthenia gravis</i> .

Antidiabetika	Eftersom kortikosteroider kan öka blodsockernivån, kan dosen av antihyperglykemiska läkemedel behöva justeras.
Aromatashämmare - aminoglutetimid	Suppression av binjurarna som orsakas av aminoglutetimid kan förvärra endokrina förändringar som orsakats av långtidsbehandling med glukokortikoider.
Immunosuppressiva ämnen	Metylprednisolon har additiva immunosuppressiva effekter vid samtidig administrering av andra immunosuppressiva ämnen, vilket kan öka både terapeutiska effekter och biverkningar.
Icke-steroida antiinflammatoriska analgetika - acetylsalicylsyra i stora doser	1) Samtidigt bruk av kortikosteroider och icke-steroida antiinflammatoriska analgetika kan öka risken för gastrointestinala blödningar och sår. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av acetylsalicylsyra som används i stora doser. Ökningen av serumets salicylatkoncentration till följd av avslutad metylprednisolonmedicinering kan öka salicylattoxicitet.
Ämnen som orsakar kaliumbrist	Vid samtidigt bruk av kortikosteroider och ämnen som orsakar kaliumbrist (såsom diuretika, amfotericin B, laxativa) bör patienten övervakas noggrant på grund av risken för hypokalemi. Också vid samtidigt bruk av kortikosteroider och xantin eller beta-2-agonister ökar risken.

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

Enligt djurförsök kan kortikosteroiddoser som getts till dräktiga honor orsaka avvikelser i fosterutvecklingen, såsom gomspalt och fördröjd intrauterin tillväxt, samt ha en effekt på tillväxten och utvecklingen av fostrets hjärna. Metylprednisolon får endast användas under graviditeten vid kritiska situationer, eftersom undersökningar gjorda på människor inte har kunnat bekräfta säkerheten av användningen av preparatet under graviditeten.

Vissa kortikosteroider passerar moderkakan lätt. I en retrospektiv undersökning påvisades att det föddes mer än normalt barn med en låg födelsevikt för mödrar som använt kortikosteroider. Fastän binjurebarksinsufficiens är sällsynt hos barn som har exponerats för kortikosteroider under sin fosterperiod, bör barn som exponerats för stora kortikosteroiddoser övervakas noggrant och undersökas för risken av binjurebarksinsufficiens.

Kortikosteroiders effekt på förlossningen är inte känd.

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

Amning

Kortikosteroider utsöndras i människans bröstmjolk.

Kortikosteroider som utsöndras i bröstmjölken kan försvaga tillväxten hos spädbarn som ammas och störa kroppens egna produktion av glukokortikoider. Eftersom reproduktionsundersökningar hos människan som berör kortikosteroider är otillräckliga, bör kortikosteroider användas för en ammande moder endast om nyttan av behandlingen bedöms att vara större än eventuella risker för barnet.

Fertilitet

Kortikosteroider har visat sig försämra fertiliteten i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av kortikosteroider på förmågan att köra bil 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 bör patienten inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är presenterade i följande tabell 2 enligt organsystemen och frekvensen. Biverkningarnas frekvensgrupper är definierade enligt följande: 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 frekvensen

MedDRA-organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. 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>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>Blodet och lymfsystemet</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	Leukocytos
<i>Endokrina systemet</i>	<i>Vanliga</i>	Inhibering av kroppens egna utsöndring av kortikotropin och kortisol (i långvarig behandling), liknande tillstånd som i Cushings syndrom
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypopituitarism, steroidabstinenssyndrom

Metabolism och nutrition	<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
Psykiatriska tillstånd	<i>Vanliga</i>	Nedstämdhet, euforiskt humör
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Humörsvängningar, 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, 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, hjärtmuskelfruptur efter en hjärtinfarkt
Blodkärl	<i>Vanliga</i>	Hypertension
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypotension, arteriell emboli, 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,

		buksmäta, svullen buk, diarré, dyspepsi, illamående
Lever och gallvägar	<i>Ingen känd frekvens</i>	Ökning av leverenzymkoncentrationer
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga</i>	Perifert ödem, blåmärken, hudatrofi, akne
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Angioödem, petekier, telangiectasi, stria, hudens hypopigmentering och 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, muskelsvärk
Njurar och urinvägar	<i>Ingen känd frekvens</i>	Akut njurkris*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Ingen känd frekvens</i>	Oregelbunden menstruation
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<i>Vanliga</i>	Försämrad sårhäkning
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Trötthet, sjukdomskänsla
Undersökningar och provtagningar	<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, förgiftningar 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 man ge konventionell behandling som stöder vitala funktioner och symptomatisk behandling till patienten. Metylprednisolon är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Metylprednisolon verkar som övriga glukokortikosteroider genom att binda till cytoplasmans steroidreceptorer. Steroidreceptorkomplexet som bildats flyttas till cellkärnan där det binder till DNA:t och reglerar på detta sätt transkriptionen av flera gener och proteinsyntesen. Glukokortikoider inhiberar syntesen av flera proteiner. De minskar produktionen av t.ex. cytokiner som är viktiga för immun- och inflammatoriska systemet samt produktionen av enzymer som är viktiga för destruktiva processer i leder. Den ökade syntesen av vissa proteiner, såsom t.ex. lipokortin, har också en betydande verkan för de neuroendokrina effekterna av glukokortikoider. Till följd av dessa komplexa verkningsmekanismer försvagas immunsvaret och inflammatoriska svaret.

Glukokortikoider inklusive metylprednisolon dämpar eller inhiberar immun- eller inflammatoriska svaret som orsakas av flera olika stimuli, såsom mekaniska, kemiska, infektiösa eller immunologiska faktorer och strålning. Effekten av glukokortikoider är alltså huvudsakligen palliativ. Metylprednisolon är en stark steroid som lindrar inflammation. Dess antiinflammatoriska effekt är mer potent än för prednisolon, och den orsakar mindre natrium- och vätskeretention än prednisolon.

Potensen av den relativa effekten av intravenös metylprednisolon är minst fyra gånger större jämfört med hydrokortison och beräknat enligt minskningen av antalet eosinofiler. Samma gäller för potensen av den relativa effekten av oral metylprednisolon och hydrokortison.

Glukokortikoider minskar utsöndringen av ACTH, produktionen av endogent kortison och orsakar vid långtidsbehandling binjurebarksatrofi och insufficiens. Efter en engångsdos på 40 mg metylprednisolon inhiberas utsöndringen av kortikotropin för ca 1,5 dygn. Glukokortikoider har också en effekt på metabolismen av kolhydrater, kalcium, D-vitamin, proteiner och lipider. De metabola effekterna utsätter i sin tur patienter som använder metylprednisolon för hyperglykemi, osteoporos, muskelatrofi och dyslipidemi. Beroende på den breda verkningsprofilen har glukokortikoider också en effekt på blodtrycket samt humöret och beteendet.

Metylprednisolon har endast en svag mineralkortikoid effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för metylprednisolon är linjär och oberoende av administrationsvägen.

Absorption

Biotillgängligheten för oral metylprednisolon är normalt > 80 % men kan sjunka till 60 % vid behandling med stora doser. Den maximala koncentrationen av metylprednisolon nås inom 1–2 timmar efter oral administrering.

Absorptionsgraden av obundet metylprednisolon konstaterades vara lika stor vid intravenös och intramuskulär administration och signifikant större än vid oral administrering av metylprednisolon i form av oral lösning och tabletter.

Distribution

Metylprednisolon distribueras i stor utsträckning i vävnader, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i människans bröstmjolk. Ungefär 77 % av metylprednisolonet binds till plasmans proteiner hos människan.

Metabolism

Metylprednisolon metaboliseras till inaktiva metaboliter i människans lever. Metabolismen i levern sker huvudsakligen via CYP3A4-enzymet.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för elimineringen av metylprednisolon är 1,8–5,2 timmar. Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,4 ml/kg och dess totala clearance är ca 5–6 ml/min/kg. Halveringstiden av den antiinflammatoriska effekten är 18–36 timmar. Ungefär 5 % utsöndras oförändrat i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I konventionella studier som berör säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering där den aktiva substansen gavs intravenöst, intraperitonealt, subkutant, intramuskulärt eller oralt till möss, råttor, kaniner och hundar, konstaterades inga oförväntade risker.

Kortikosteroider har orsakat gom- och läppspalt i djurförsök.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Gelatin
Magnesiumstearat
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit HDPE-burk; 30, 50 och 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

4 mg tablett: 9488
16 mg tablett: 9489

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.5.1987
Datum för den senaste förnyelsen: 23.9.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.12.2024