

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SOLU-MEDROL 40 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 injektiopullo sisältää metyyliiprednisoloninatriumsukkinaattia määrän, joka vastaa 40 mg metyyliiprednisolonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valmisteen kuvaus

Injektiokuiva-aine: Valkoinen tai melkein valkoinen, hajuton jauhe.

Liuotin: Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Umpierityssairaudet: Primaarinen ja sekundaarinen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta. Huom! Hydrokortisoni tai kortisoni ovat ensisijaislääkkeitä; synteettisiä analogeja käytetään tarvittaessa yhdessä mineralokortikoidien kanssa; lapsipotilailla mineralokortikoidilisiä on erityisen tärkeä. Akuutti lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta (hydrokortisoni tai kortisoni ovat ensisijaislääkkeitä; mineralokortikoidilisiä saattaa olla tarpeen varsinkin synteettisiä analogeja käytettäessä).

Ennen leikkausta ja äkillisissä tapaturmissa tai sairauksissa potilailla, joilla on todettu lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta. Synnynnäinen lisämunuaisen liikakasvu. Ei-märkäinen kilpirauhastulehdus. Hyperkalseeminen kriisi, esimerkiksi syöpään liittyvä.

Reumasairaudet (laskimoon tai lihakseen annettuna lyhytaikaisen lääkityksen tukihoitona akuutin pahenemisvaiheen aikana): Akuutti ja subakuutti bursiitti; akuutti kihtiartiitti; akuutti epäspesifinen tenosynoviitti; selkärankareuma; epikondyliitti; posttraumaattinen osteoartriitti; psoriasis-artiitti; nivelreuma, mukaan lukien nuoruusiän nivelreuma (pieniannoksista ylläpitohoitoa voidaan tarvita); nivelrikkoon liittyvä synoviitti.

Kollageenisairaudet (pahenemisvaiheen aikana tai ylläpitohoitona valikoiduissa tapauksissa): Reuman aiheuttama akuutti kardiitti; Goodpasturen oireyhtymä; polyarteritis nodosa; systeeminen dermatomyosiitti (polymyosiitti); systeeminen lupus erythematosus, mukaan lukien lupusnefriitti.

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

Allergiset tilat: Vaikeasti hoidettavat allergiset tilat, kuten astma, akuutti ei-infektioosinen kurkunpään edeema (ensisijaislääke on adrenaliini), lääkkeiden aiheuttamat yliherkkyysoireyhtymät, seerumisairaus ja urtikariatyypinen verensiirtoreaktio.

Silmäsairaudet: Silmän vaikeiden akuuttien ja kroonisten allergisten ja tulehduksellisten tilojen systeeminen hoito: silmän etuosan tulehdus; herpes zoster ophthalmicus, kun kortikosteroidi on yhdistetty sopivaan antiviraaliseen lääkitykseen; keratiitti; näköhermon tulehdus (neuritis optica); uveitti: iriitti, iridosykliitti, suoni- ja verkkokalvotulehdus, sympaattinen uveitti.

Maha-suolikanavan sairaudet: Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen akuuttien pahenemisvaiheiden systeeminen hoito.

Hengityselinsairaudet: Aspiraatiopneumonia; beryllioosi; Löfflerin syndrooma, joka ei reagoi muuhun hoitoon riittävästi; oireileva sarkoidoosi; fulminantti tai laajalle levinnyt tuberkuloosi yhdistettynä sopivaan antituberkuloosilääkitykseen.

Pneumocystis jiroveci pneumonia (keskivaikean ja vaikean infektion tukihoido) AIDS-potilailla: Hyviä hoitotuloksia on saatu, kun antipneumocystis-hoitoon on yhdistetty kortikosteroidilisä 72 tunnin kuluessa lääkityksen aloittamisesta AIDS-potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea *Pneumocystis jiroveci* -pneumonia. Koska AIDS-potilailla tuberkuloosin reaktivoituminen on lisääntynyt, tulisi antimykobakteerista hoitoa harkita, jos näillä riskipotilailla käytetään kortikosteroideja. Potilaita on tarkkailtava myös muiden piilevien infektioiden aktivoitumisen varalta.

Verisairaudet: Hankinnainen (autoimmuuni) hemolyyttinen anemia; synnynnäinen hypoplastinen anemia; kortikosteroidihoitoon reagoivat erytroblastopeniat, kuten Blackfan-Diamondin oireyhtymä; idiopaattinen trombositopeninen purppura aikuisilla vain laskimonsisäisessä annossa (lihaksensisäinen anto vasta-aiheinen); sekundaarinen trombositopenia aikuisilla.

Neoplasmat: Aikuisiän lymfooman ja leukemian sekä lasten akuutin leukemian palliatiivinen hoito.

Munuaissairaudet: Nefroottinen syndrooma (idiopaattisesta tai sekundaarisesta systeemisestä lupus erythematosuksesta johtuva): munuaistaudin remission aikaansaaminen ei-ureemisilla potilailla.

Hermoston sairaudet: Esimerkiksi pesäkekovettumataudin akuutit pahenemisvaiheet, aivoedeema (aivokasvaimen säde- tai leikkaushoidon yhteydessä); akuutti selkäydinvaurio (hoito on aloitettava 8 tunnin kuluessa vaurion syntymisestä).

Sydän- ja verisuonisairaudet: Esimerkiksi lisämunuaiskuoren vajaatoiminta tai sokki, joka ei reagoi tavanomaiseen hoitoon ja kun lisämunuaisten vajaatoiminta on mahdollinen. (Hydrokortisoni on yleensä ensisijaislääke. Silloin kun mineralokortikoidivaikutusta ei haluta, metyyliiprednisolonilla saattaa olla edullisempi vaikutus.)

Vaikka asiaa ei ole tarkoin tutkittu kontrolloiduissa (kaksoissokkoutus, lumelääke) kliinisissä tutkimuksissa, eläinkokeet osoittavat, että Solu-Medrolista voi olla hyötyä verenvuoto-, traumaattisessa tai postoperatiivisessa sokissa, joka ei reagoi vakiohoitoon (esim. nestehoitoon). Ks. myös kohta 4.4.

Elinsiirrot: Siirteen hylkimisreaktion esto tai hoito.

Muut sairaudet: Vaikea tuberkuloottinen meningiitti, kun kortikosteroidi on yhdistetty sopivaan tuberkuloosilääkitykseen. Akuutti vaikea trikinoosi, johon liittyy hermosto- tai sydänoireita. Sytostaattien aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäiseminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tarvittavat annokset vaihtelevat ja ne on säädettävä hoidettavan sairauden, sen vaikeusasteen ja potilaan hoitovasteen mukaisesti koko hoidon ajan. Hyöty–riski-päätös on tehtävä yksilöllisesti aika ajoin.

On käytettävä pienintä mahdollista kortikosteroidiannosta hoidettavan sairauden hallintaa varten mahdollisimman lyhyen aikaa. Oikea ylläpitoannos on määritettävä pienentämällä alkuperäistä lääkeannosta pienin askelin sopivin väliajoin, kunnes saavutetaan pienin annos, jolla saadaan ylläpidettyä riittävä kliininen vaste.

Jos pitkäaikaisen hoidon jälkeen lääkkeen käyttö on lopetettava, se on tehtävä asteittain, ei äkillisesti (ks. kohta 4.4).

Alun hätätilanteen jälkeen on harkittava pitempivaikutteisen injektoitavan valmisteen tai suun kautta annettavan valmisteen käyttöä.

Lisälääkityksenä henkeä uhkaavissa tiloissa: Anna laskimoon 30 mg/kg vähintään 30 minuutin aikana. Annos voidaan antaa uudestaan 4–6 tunnin välein enintään 48 tunnin ajan.

Jaksottainen annostus: Metyyliprednisolonin anto laskimoon pulsseittain, vähintään 250 mg/vrk muutaman vuorokauden ajan (yleensä ≤ 5 vuorokautta) voi olla sopiva hoito pahenemisjaksojen ajan tai vakiohoitoon reagoimattomissa tiloissa, kuten reumasairaudet, systeeminen lupus erythematosus ja turvotustilat, kuten glomerulonefriitti tai lupusnefriitti. Vakiohoitoon reagoimattoman multipeliskleroosin hoidossa (tai pahenemisjaksojen aikana) anna 500 tai 1000 mg/vrk pulsseja 3–5 vuorokauden ajan 30 minuutin aikana.

Lisähoitona muissa tiloissa aloitusannos vaihtelee välillä 10–500 mg laskimoon, kliinisen tilan mukaan. Suurempia annoksia saatetaan tarvita lyhytaikaisesti vaikeiden akuuttien tilojen hallintaan. Enintään 250 mg:n suuruiset aloitusannokset tulisi antaa laskimoon vähintään 5 minuutin aikana ja sitä suuremmat annokset vähintään 30 minuutin aikana. Tämän jälkeen seuraavat annokset voidaan antaa laskimoon tai lihakseen potilaan vasteen ja kliinisen tilan edellyttämin väliajoin. Kortikosteroidihoito ei korvaa sovittua hoitokäytäntöä vaan täydentää sitä.

Pediatriset potilaat:

Vastasyntyneiden ja lasten annostusta voidaan pienentää, mutta tämä on tehtävä pikemminkin tilan vaikeusasteen ja hoitovasteen perusteella kuin potilaan iän ja koon mukaan. Annoksen ei pitäisi olla alle 0,5 mg/kg/vrk.

Antotapa

Valmiste on tarkoitettu injektoitavaksi laskimoon tai lihakseen tai infusoitavaksi laskimoon. Hätätilanteissa käytetään injektiota laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Metyyliprednisoloninatriumsukkinaatti on vasta-aiheinen

- potilaille, joilla on systeeminen sieni-infektio
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- intratekaalisesti annosteltuna.
- epiduraalisesti annosteltuna.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppressiiviset vaikutukset/infektioalttius

Kortikosteroidit voivat lisätä alttiutta saada infektio, peittää tulehduksen oireita ja uusia infektioita voi ilmetä niiden käytön aikana. Kortikosteroidit saattavat heikentää potilaan vastustuskykyä ja vaikeuttaa infektioiden paikantamista. Minkä tahansa taudinaiheuttajan (viruksen, bakteerin, sien, alkueläimen

tai madon) aiheuttaman infektion esiintyminen missä tahansa elimistössä voi olla yhteydessä kortikosteroidien käyttöön joko yksinään tai yhdistettynä muihin immunosuppressiivisiin aineisiin, jotka vaikuttavat sellulaariseen tai humoraaliseen immunitettiin tai neutrofiilien toimintaan. Tällaiset infektiot voivat olla lieviä mutta saattavat olla myös vakavia, jopa kuolemaanjohtavia. Suurten kortikosteroidiannosten käyttö lisää tulehduksellisten komplikaatioiden esiintymistiheyttä.

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

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

Kortikosteroideja saa käyttää aktiivisessa tuberkuloosissa vain niille potilaille, jotka sairastavat fulminanttia tai disseminoitunutta tuberkuloosia ja jotka saavat kortikosteroidia samanaikaisesti sopivan tuberkuloosilääkityksen kanssa. Jos kortikosteroideja on annettava potilaalle, jolla on latenti tuberkuloosi tai tuberkuliinireaktiivisuutta, häntä on seurattava huolellisesti, koska sairaus saattaa aktivoitua. Pitkäaikaisessa kortikosteroidihoidossa tällaiselle potilaalle tulisi antaa profylaktista kemoterapiaa.

Kortikosteroidihoitoa saavilla potilailla on raportoitu Kaposin sarkoomaa. Kortikosteroidihoidon lopettaminen saattaa johtaa kliiniseen remissioon.

Kortikosteroidien merkitys septisessä sokissa on ollut kiistanalainen ja ensimmäisissä tutkimuksissa onkin raportoitu sekä suotuisia että haitallisia vaikutuksia. Myöhemmin on ehdotettu, että kortikosteroidilisä olisi hyödyllinen septisessä sokissa, johon liittyy lisämunuaisten vajaatoiminta. Niiden rutiinikäyttöä septisessä sokissa ei kuitenkaan suositella. Systemaattinen katsaus ei tukenut suurilla kortikosteroidiannoksilla annettua lyhytaikaista hoitoa. Meta-analyysit ja katsaus kuitenkin esittävät, että pidemmät hoitokurit (5–11 vuorokautta) matalilla kortikosteroidiannoksilla voivat vähentää etenkin vasopressoririippuvaisesta septisestä sokista kärsivien potilaiden kuolleisuutta.

Vaikutukset immuunijärjestelmään

Allergisia reaktioita saattaa esiintyä. Koska joillakin kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt harvoja ihoreaktioita ja anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, ennen kortikosteroidin antoa on huolehdittava asianmukaisista varotoimenpiteistä etenkin sellaisilla potilailla, joilla on todettu jokin lääkeaineallergia.

Vaikutukset umpieritykseen

Jos potilas altistuu poikkeuksellisen suurelle stressille kortikosteroidihoidon aikana, hänelle annetaan tavallista suurempi annos nopeavaikutteista kortikosteroidia ennen stressaavaa tilannetta, sen aikana ja sen jälkeen.

Kortikosteroidien farmakologisten annosten pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin suppressiota (sekundaarista lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa). Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan aste ja kesto vaihtelevat potilaskohtaisesti ja niihin vaikuttavat annos, annostelutiheys, antoajankohta ja glukokortikoidihoidon pituus. Tätä vaikutusta voidaan minimoida käyttämällä vuoropäivähoitoa.

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

Lääkeaineen aiheuttama lisämunuaiskuoren vajaatoiminta on pyrittävä minimoimaan pienentämällä

annosta asteittain. Tämäntyyppinen suhteellinen vajaatoiminta saattaa jatkua kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi potilaalle on aloitettava hormonihoito, jos hänellä on kyseisen hoidon lopettamisjakson aikana stressitilanteita.

Steroideihin liittyvä ”vieroitusoireyhtymä”, joka ei ilmeisesti liity lisämunuaiskuoren vajaatoimintaan, voi ilmetä keskeytettäessä glukokortikoidien käyttö äkillisesti. Tämän oireyhtymän oireita ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, letargia, päänsärky, kuume, nivelkipu, hilseily, lihaskipu, painonlasku ja/tai hypotensio. Näiden vaikutusten on ajateltu johtuvan enemmänkin muutoksista glukokortikoidien pitoisuuksissa kuin matalista veren kortikosteroiditasoista.

Koska glukokortikoidit voivat aiheuttaa tai pahentaa Cushingin oireyhtymää, niiden käyttöä on vältettävä Cushingin tautia sairastavilla potilailla.

Kortikosteroidien vaikutus on tavallista voimakkaampi hypotyreoosia sairastavilla potilailla.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Psyykkiset häiriöt

Kortikostereoidien käytön yhteydessä saattaa esiintyä psyykkisiä häiriöitä, kuten euforiaa, unettomuutta, mielialan vaihteluita, persoonallisuuden muutoksia, syvää masennusta tai selviä psykoottisia oireita. Tila saattaa kortikosteroidilääkityksen aikana pahentua potilailla, jotka ovat tunne-elämältään tasapainottomia tai joilla on psykoositaipumus.

Systeemisiä steroideja käytettäessä voi ilmetä mahdollisesti vakavia psyykkisiä haittavaikutuksia. Oireet alkavat tyypillisesti muutaman päivän tai viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Suurin osa reaktioista paranee joko annosta pienentämällä tai lopettamalla hoito, vaikka spesifistä hoitoa voidaan tarvita. Psyykkisiä vaikutuksia on raportoitu lopetettaessa kortikosteroidien käyttö. Niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa. Potilaita ja/tai heidän hoitajiaan on kannustettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos potilaalle kehittyy psyykkisiä oireita, erityisesti epäiltäessä masentuneisuutta tai itsemurha-ajatuksia. Potilaiden ja/tai heidän hoitajiensa on oltava tietoisia mahdollisista psyykkisistä vaikutuksista, joita voi ilmetä systeemisten steroidien annosta vähennettäessä tai heti näiden käytön lopettamisen jälkeen.

Vaikutukset hermostoon

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on kourituskohtauksia.

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

Vaikka kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että kortikosteroidit nopeuttavat tehokkaasti multipeliskleroosin akuuttien pahenemisvaiheiden korjautumista, tutkimuksissa ei ole osoitettu, että kortikosteroidit vaikuttaisivat taudin lopulliseen tulokseen tai luonnolliseen kulkuun. Tutkimuksissa on kylläkin osoitettu, että merkittävän vaikutuksen aikaansaamiseksi tarvitaan verrattain suuria kortikosteroidiannoksia.

Vaikeita haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä intratekaalista/epiduraalista antotapaa (ks. kohta 4.8).

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

Vaikutukset silmiin

Varovaisuutta on noudatettava, kun kortikosteroideja käytetään silmän *herpes simplex* -infektion

yhteydessä, koska sarveiskalvo voi perforoitua.

Kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa posteriorisen subkapsulaarisen kaihin ja tumakaihin (erityisesti lapsille), silmän ulospullistumisen tai silmänpaineen kohoamisen, joka voi johtaa glaukoomaan ja siitä mahdollisesti johtuvaan näköhermon vaurioon. Silmän sekundaariset sieni- ja virusinfektiot voivat lisääntyä glukokortikoideja saavilla potilailla.

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

Vaikutukset sydämeen

Käytettäessä suuria glukokortikoidiannoksia ja pitkiä hoitjaksoja glukokortikoidien aiheuttamat kardiovaskulaariset haittavaikutukset, kuten dyslipidemia ja korkea verenpaine, saattavat altistaa ne potilaat, joilla on todettu sydän- ja verisuonitapahtumiin liittyviä riskitekijöitä, myös muille kardiovaskulaarisille vaikutuksille. Siksi kortikosteroideja on käytettävä harkitusti näille potilaille ja tällöin on kiinnitettävä huomiota erityisesti riskitekijöihin ja tarvittaessa valvottava sydämen toimintaa. Matala annos ja vuoropäivähoito saattavat vähentää kortikosteroidihoidon komplikaatioiden esiintymistä.

Suurten metyyliprednisoloninatriumsukkinaattiannosten nopean laskimoannon jälkeen (yli 0,5 g alle 10 minuutin aikana) on raportoitu sydämen rytmihäiriöitä ja/tai verenkiertokollapseja ja/tai sydänpysähdyksiä. Niiden annon aikana tai jälkeen on raportoitu myös bradykardiaa, joka voi johtua myös jostakin muusta kuin infuusionopeudesta tai infuusion kestosta.

Systeemisiä kortikosteroideja pitäisi käyttää varoen ja vain välttämättömissä tapauksissa, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Vaikutukset verisuonistoon

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

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on korkea verenpaine.

Vaikutukset ruoansulatuskanavaan

Suuret kortikosteroidiannokset saattavat aiheuttaa akuutin haimatulehduksen.

Yhtenevää käsitystä siitä, aiheuttavatko juuri kortikosteroidit peptisiä haavoja hoidon aikana, ei ole. Glukokortikoidihoito saattaa kuitenkin peittää peptisen haavan oireet, jolloin perforaatio tai verenvuoto voivat ilmetä ilman huomattavaa kipua. Glukokortikoidihoito saattaa peittää peritoniitin tai muita ruoansulatuskanavanhäiriöihin, kuten maha-suolikanavan puhkeamaan, tukokseen tai haimatulehdukseen, liittyviä oireita ja merkkejä. Yhdistelmähoitossa ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa maha-suolikanavan haavojen kehittymisriski on suurentunut.

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

Vaikutukset maksaan ja sappien

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, kuten akuutti maksatulehdus tai maksaentsyymipitoisuuksien nousu, voi johtua syklisesti laskimoon annetusta metyyliprednisolonista (yleensä aloitusannoksella,

joka on vähintään 1 g/vrk). Harvinaisia maksatoksisuustapauksia on raportoitu. Näiden ilmaantumiseen voi kulua aikaa useita viikkoja tai jopa kauemmin. Suurimmassa osassa tapauksia haittavaikutusten on havaittu häviävän hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi potilaan asianmukainen seuranta on tarpeen.

Luusto- ja lihasvaikutukset

Suurten kortikosteroidiannosten käytön yhteydessä on kuvattu akuuttia myopatiaa. Sitä esiintyy useimmiten potilailla, joilla on häiriöitä neuromuskulaarisessa transmissiossa (esim. myasthenia gravis), ja potilailla, jotka saavat samaan aikaan antikolinergihoidoa, kuten neuromuskulaarisia salpaajia (esim. pankuronia). Tämä akuutti myopatia on tyypiltään yleistynyt, se voi kohdistua silmä- tai hengityselimiin ja johtaa jopa neliraajahalvaukseen. Kreatiiniinaseerumit voivat suurentua. Kliininen paraneminen tai toipuminen voi kestää viikoista vuosiin.

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

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

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

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Tutkimukset

Keskisuuret ja suuret hydrokortisoni- ja kortisoniannokset saattavat nostaa verenpainetta, lisätä suolan ja veden retentiota ja kaliumin eritystä. Nämä vaikutukset ovat harvinaisia synteettisillä johdoksilla ja ilmenevät vain suurilla annoksilla. Suolan käyttöä on ehkä rajoitettava ja kaliumia lisättävä ruokavalioon. Kaikki kortikosteroidit lisäävät kalsiumin eritystä.

Vammat, myrkytykset ja kirurgiset komplikaatiot

Systeemisiä kortikosteroideja ei pidä käyttää traumaattisen aivovaurion hoitoon.

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

Muuta tietoa

Glukokortikoidihoidon komplikaatiot riippuvat annoksen suuruudesta ja hoidon kestosta. Haitat ja hyödyt on arvioitava käytettävän annoksen ja hoidon keston suhteen tapauskohtaisesti ja harkittava, annetaanko potilaalle päivittäistä vai jaksottaista hoitoa.

Hoidon aikaisen voimien kontrolloimiseksi käytettävän kortikosteroidiannoksen on oltava mahdollisimman pieni. Kun annoksen pienentäminen on mahdollista, se tehdään asteittain.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5)

Aspiriinia ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen yhdessä kortikosteroidien kanssa.

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

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa tuumorilyysioireyhtymää (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 nopeakasvuisia kasvaimia tai suuri kasvaintaakka tai jotka ovat herkkiä sytostaattisille aineille), on seurattava tarkasti ja ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin.

Pediatriset potilaat

Pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavien imeväisten/lasten kasvua ja kehitystä on seurattava tarkoin. Kasvu saattaa estyä lapsilla, jotka saavat pitkäaikaista, päivittäistä, annoksiin jaettua glukokortikoidihoitoa. Siksi tällainen hoito pitää rajoittaa vain akuuteimpiin tapauksiin. Tämä haittavaikutus pystytään yleensä välttämään tai ainakin minimoimaan vuoropäivähoidolla.

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

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa haimatulehdusta lapsille.

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

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyyliprednisoloni on sytokromi P450 -entsyymien substraatti, joka metaboloituu pääasiassa CYP3A4 -entsyymien avulla. CYP3A4 on aikuisen ihmisen maksassa runsaimmin esiintyvän CYP-alaperheen tärkein entsyymi. Se katalysoi steroidien 6-beetahydroksylaatiota, joka on sekä endogeenisten että synteettisten kortikosteroidien välttämätön ensimmäinen metaboliavaihe. Myös monet muut aineet ovat CYP3A4:n substraatteja ja näistä osan (myös toisten lääkeaineiden) on osoitettu muuttavan glukokortikoidien metaboliaa indusoimalla tai estämällä CYP3A4-entsyymiä.

CYP3A4:n estäjät: CYP3A4:n aktiivisuutta estävät lääkeaineet yleensä vähentävät maksapuhdistumaa ja nostavat CYP3A4:n substraatteina toimivien lääkeaineiden, kuten metyyliprednisolonin, pitoisuutta veressä. Käytettäessä myös CYP3A4:n estäjä metyyliprednisolonin annosta voidaan joutua titraamaan steroideihin liittyvän toksisuuden välttämiseksi.

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

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

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

Taulukossa 1 on kuvattu metyyliprednisolonin käyttöön liittyvät yleisimmät ja/tai kliinisesti

merkittävät yhteisvaikutukset tai vaikutukset.

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

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
Bakteerilääke - isoniatsidi	CYP3A4:n estäjä. Lisäksi metyyliiprednisolonilla on potentiaalinen kiihdyttävä vaikutus isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.
Antibiotti, tuberkuloosilääke - rifampisiini	CYP3A4:n indusoija
Antikoagulantit (oraaliset)	Metyyliiprednisolonin vaikutus suun kautta otettaviin antikoagulantteihin vaihtelee. Antikoagulanttien ja kortikosteroidien samanaikaisessa annossa on raportoitu sekä lisääntyneitä että vähentyneitä antikoagulanttivaikutuksia. Siksi verenhyytymisarvoja on tarkkailtava, jotta toivottu antikoagulanttivaikutus saataisiin säilytettyä.
Kouristuksia estävät lääkkeet - karbamatsepiini	CYP3A4:n indusoija (ja substraatti)
Kouristuksia estävät lääkkeet - fenobarbitaali - fenytoiini	CYP3A4:n indusoija
Antikolinergit - hermo-lihasjohtumista lamaavat aineet	Kortikosteroidit voivat muuttaa antikolinergien vaikutusta. 1) Akuuttia myopatiaa on raportoitu, kun samanaikaisesti on käytetty suuria annoksia kortikosteroideja ja antikolinergeja, kuten hermo-lihasjohtumisen lamaavia lääkeaineita (ks. lisätietoja kohdasta 4.4, Luusto ja lihakset). 2) Kortikosteroideja käyttävillä potilailla on raportoitu pankuronin ja vekuronin hermo-lihasliitosjohtumisen antagonismia. Tämä yhteisvaikutus on odotettavissa, kun käytetään mitä tahansa kilpailevasti hermo-lihasjohtumista lamaavaa ainetta.
Antikoliinesteraasit	Steroidit voivat vähentää antikoliinesteraasien vaikutusta myasthenia gravis -tapauksissa.
Diabeteslääkkeet	Koska kortikosteroidit voivat nostaa veren sokeripitoisuutta, diabeteslääkkeiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Pahoinvointilääkkeet - aprepitantti - fosaprepitantti	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Sienilääkkeet - itrakonatsoli - ketokonatsoli	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Viruslääkkeet - HIV-proteaasinestäjät	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit) 1) Proteaasinestäjät, esim. indinaviiri ja ritonaviiri, voivat suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa. 2) Kortikosteroidit voivat kiihdyttää HIV-proteaasinestäjien metaboliaa, jolloin näiden pitoisuudet plasmassa pienenevät.
Farmakokinetiikan tehostajat - kobisistaatti	CYP3A4:n estäjät
Aromataasientsyymien estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidi-indusoitu adrenaalin esto voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia.
Kalsiuminestäjät - diltiatseemi	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Ehkäisyvalmisteet (oraaliset) - etinyyliestradioli/	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
noretisteroni	
Greippimehu	CYP3A4:n estäjä
Immuunivastetta vähentävät lääkeaineet - siklosporiini	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti) 1) Kun siklosporiinia ja metyyliprednisolonia käytetään samanaikaisesti näiden keskinäinen metabolia estyy, jolloin jommankumman tai molempien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta. Siksi haittavaikutukset, joita näillä lääkeaineilla esiintyy yksinään, voivat tulla herkemmin esiin yhteiskäytössä. 2) Metyyliprednisolonin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on raportoitu kouristuksia.
Immuunivastetta vähentävät lääkeaineet - syklofosfamidi - takrolimuusi	CYP3A4:n substraatit
Makrolidibakteerilääkkeet - klaritromysiini - erytromysiini	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Makrolidibakteerilääkkeet - troleandomysiini	CYP3A4:n estäjä
Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID) - Aspirin (asetyylisalisyylihappo) suurina annoksina	1) Kun kortikosteroideja käytetään ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, gastrointestinaalisten verenvuotojen ja haavaumien riski voi kasvaa. 2) Metyyliprednisoloni voi lisätä suurina annoksina käytetyn asetyylisalisyylihapon puhdistumaa, mikä voi johtaa seerumin salisylaattipitoisuuden pienenemiseen. Metyyliprednisolonihoidon keskeyttäminen voi johtaa seerumin salisylaattipitoisuuden kasvuun, mikä saattaa lisätä salisylaattitoksisuuden riskiä.
Kaliumia kuluttavat aineet	Kun kortikosteroideja annetaan samanaikaisesti kaliumia kuluttavien aineiden (kuten diureetit) kanssa, on potilaita seurattava tarkasti hypokalemian kehittymisen vuoksi. Myös kortikosteroidien ja amfoterisiini B:n, ksanteenin tai beeta-2-agonistien samanaikainen käyttö lisää hypokalemian riskiä.

Yhteensopimattomuus

Jotta välttyttäisiin yhteensopivuus- ja stabiilisuusongelmilta, metyyliprednisoloninatriumsukkinaatti suositellaan annosteltavaksi erillään muista laskimoon annosteltavista lääkeaineista, joko injektiona laskimoon, IV-lääkesäiliön kautta, sekundaarisena IV-liuoksena tai infuusiopumpulla. Lääkeaineita, jotka ovat fysikaalisesti yhteensopimattomia metyyliprednisoloninatriumsukkinaattiliuoksen kanssa, ovat muun muassa allopurinolinatrium, doksapraamihydrokloridi, tigesykliini ja diltiatseemihydrokloridi, kalsiumglukonaatti, vekuronibromidi, rokuronibromidi, sisatrakuuribesylaatti, glykopyrrolaatti ja propofoli (ks. lisäinformaatiota kohdasta 6.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Kortikosteroidien on eläinkokeissa osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että tiineelle naaraalle annetut suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa sikiön epämuodostumia. Kortikosteroidit eivät kuitenkaan näyttäisi aiheuttavan synnynnäisiä

epämuodostumia, kun niitä annetaan raskaana oleville naisille. Koska metyyliprednisoloninatriumsukkinaatilla ei ole tehty riittäviä lisääntymistutkimuksia ihmisellä, tätä lääkevalmistetta pitää käyttää raskauden aikana vain huolellisen äitiin ja sikiöön kohdistuvan hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

Jotkut kortikosteroidit läpäisevät helposti istukan. Yhdessä retrospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin kortikosteroideja saavien äitien lapsilla lisääntynyttä alhaista syntymäpainoa. Alhaisen syntymäpainon riski ihmisellä näyttää olevan annosriippuvainen ja riskiä voidaan pienentää alentamalla kortikosteroidiannosta. Lapsia, joiden äiti on saanut huomattavia kortikosteroidimääriä raskausaikana, on tarkkailtava huolellisesti ja heidät on tutkittava lisämunuaisen vajaatoiminnan poissulkemiseksi, vaikka lisämunuaisen vajaatoiminta on harvinaista kohdussaoloaikana kortikosteroideille altistuneilla lapsilla.

Kortikosteroidien vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

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

Imetys

Kortikosteroidit kulkeutuvat äidinmaitoon.

Äidinmaitoon erittyneet kortikosteroidit voivat estää imetettävien vauvojen kasvua ja häiritä endogeenista glukokortikoidien tuotantoa. Tätä lääkevalmistetta pitää käyttää imetyksen aikana vain huolellisen äitiin ja imeväiseen kohdistuvan hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kortikosteroidien vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole systemaattisesti tutkittu. Sellaiset haittavaikutukset kuten heitehuimaus, huimaus, näköhäiriöt ja väsymys ovat mahdollisia kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos näitä ilmenee, potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Lääkkeen haittavaikutuksella tarkoitetaan lääkkeen aiheuttamaa tahatonta ja haitallista vaikutusta. Myyntiluvan haltija on määrittänyt jäljempänä esitetyt Solu-Medrol -valmisteen haittavaikutukset esiintymistiheydeltään tuntemattomaksi. Yliherkkyysoireita saattaa esiintyä hoidon alussa. Vakavia infektioita, mukaan lukien opportunistisia infektioita, voi myös esiintyä kortikosteroidihoidon aikana. Muita haittavaikutuksia, kuten feokromosytoomaan liittyviä kouristuksia, patologisia ja selkärangan kompressiomurtumia, peptistä haavaa (joka voi perforoitua tai vuotaa verta), jännerepeämää, psykoottisia ja affektiivisiä häiriöitä, Cushingin tautia muistuttavia tiloja, heikentynyttä glukoosin sietokykyä, steroideihin liittyvää vieroitusoireyhtymää, hypertensiota, myopatiaa, glaukoomaa, kaihia, ihottumaa, nesteretenttiä, vatsakipua, pahoinvointia, päänsärkyä ja heitehuimausta, voi esiintyä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu vasta-aiheisen intratekaalisen/epiduraalisen antoreitin yhteydessä: lukinkalvotulehdus, maha-suolikanavan toiminnallinen häiriö/virtsarakon toimintahäiriö, päänsärky, aivokalvontulehdus, parapareesi/paraplegia, kouristuskohtaukset, tuntohäiriöt. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta.

Haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa 2 elinjärjestelmittäin.

Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
--------------------------------	--

Infektiot	Opportunistinen infektio, infektio, peritoniitti [#]
Veri ja imukudos	Leukosytoosi
Immuunijärjestelmä	Lääkeyliherkkyysreaktiot, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
Umpieritys	Cushingin tautia muistuttava tila, hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin suppressio, steroideihin liittyvä vieroitusoireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Metabolinen asidoosi, natriumretentio, nesteretentio, hypokaleeminen alkaloosi, dyslipidemia, heikentynyt glukoosin sietokyky, insuliinin (tai diabeetikoilla suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) tarpeen lisääntyminen, lipomatoosi, ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painon nousuun)
Psyykkiset häiriöt	Affektiiviset häiriöt (mukaan lukien masentuneisuus, euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, psyykkinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset), psykoottiset häiriöt (mukaan lukien mania, harhaluulot, hallusinaatiot ja skitsofrenia), mielenterveyden häiriö, persoonallisuuden muutos, sekavuustila, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut, epänormaali käytös, unettomuus, ärtyneisyys
Hermosto	Epiduraalinen lipomatoosi, kallonsisäisen paineen kohoaminen (johon liittyy papilledeema [hyvälaatuinen kallonsisäisen paineen nousu]), kouristuskohtaukset, amnesia, kognitiivinen häiriö, heitehuimaus, päänsärky
Silmät	Korioretinopatia, kaihi, glaukooma, silmien ulospullistuminen, näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus
Sydän	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (sille alttiilla potilailla), sydämen rytmihäiriö
Verisuonisto	Tromboottiset tapahtumat, hypertensio, hypotensio, punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoembolia, hikka
Ruoansulatuselimistö	Peptinen haava (joka voi perforoitua ja vuotaa verta), suolen perforaatio, mahalaukun verenvuoto, haimatulehdus, haavainen ruokatorvitulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsan turpoaminen, vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi
Maksa ja sappi	Maksatulehdus [†] , maksaentsyymipitoisuuksien nousu (suurentuneet alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvot)
Iho ja ihonalainen kudos	Angioedeema, hirsutismi, petekia, mustelmat, ihon atrofia, eryteema, liikkahikoilu, ihon arpijuovat, ihottuma, kutina, urtikaria, akne, ihon hypopigmentaatio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökkös, lihaskipu, myopatia, lihasatrofia, osteoporoosi, osteonekroosi, patologiset murtumat, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, kasvun hidastuminen
Munuaiset ja virtsatiet	Feokromosytoomaan liittyvä kriisi, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4)
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautiskierron epäsäännöllisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonontunut haavojen paraneminen, perifeerinen edeema, väsymys, huonovointisuus, ihoreaktiot antopaikassa

Tutkimukset	Kohonnut silmänpaine, heikentynyt hiilihydraattitoleranssi, kaliumin määrän lasku veressä, kalsiumin määrän lisääntyminen virtsassa, suurentuneet veren alkalisien fosfataasin arvot, veren urean lisääntyminen, ihotestireaktioiden heikkeneminen*
Vammat ja myrkytykset	Selkärangan kompressiomurtuma, jännerepeämä

* Ei MedDRAn mukainen termi.

† Maksatulehdusta on raportoitu laskimonsisäisen annon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kortikosteroidien akuuttiin yliannostukseen liittyvää kliinistä oireyhtymää ei ole olemassa. Kortikosteroidien yliannostuksesta johtuvat akuuttia toksisuutta ja/tai kuolemantapauksia koskevat raportit ovat harvinaisia. Erityistä vastalääkettä ei ole käytettävissä yliannostustapauksissa vaan tällöin on annettava tavanomaista elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista hoitoa. Metyyliprednisoloni voidaan dialysoida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidit, ATC-koodi H02AB04

Metyyliprednisoloni on voimakas anti-inflammatorinen steroidi. Sen anti-inflammatorinen vaikutus on prednisolonia voimakkaampi ja se aiheuttaa prednisolonia vähemmän natriumin ja veden retentiota.

Metyyliprednisoloninatriumsukkinaatilla on samanlainen metabolinen ja anti-inflammatorinen vaikutus kuin metyyliiprednisolonilla. Nämä kaksi lääkeainetta ovat biologiselta aktiivisuudeltaan ekvivalentteja, kun niitä annetaan parenteraalisesti ja ekvimolaarisina määrinä. Metyyliprednisoloninatriumsukkinaatin suhteellisen vaikutuksen voimakkuus, laskettuna eosinofiilien lukumäärän vähenemisellä, intravenoosisti annosteltuna on vähintään 4-kertainen hydrokortisoninatriumsukkinaattiin verrattuna. Tämä pätee myös oraalisen metyyliiprednisolonin ja hydrokortisonin suhteellisen vaikutuksen voimakkuuteen.

Metyyliprednisoloninatriumsukkinaattia on tutkittu akuutin selkäydinvamman hoidossa kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vertailevassa National Acute Spinal Cord Injury Study - tutkimuksessa (NASCIS 2 ja 3). Suuren metyyliiprednisoloninatriumsukkinaatin annoksen vaikutus, kun se annettiin alkuboluksena 30 mg/kg laskimoon 15 minuutin ajan, jota seurasi 45 minuutin kuluttua jatkuva infuusio 5,4 mg/kg/tunti 24 tunnin ajan, oli merkitsevä neurologisen toipumisen kannalta kun se annettiin potilaille 8 tunnin sisällä loukkaantumisesta (NASCIS 2) ja motorinen toipuminen oli parempi potilailla, joiden hoito aloitettiin 3–8 tunnin sisällä loukkaantumisesta ja joita

hoidettiin samalla hoito-ohjelmalla 48 tuntia (NASCIS 3).

5.2 Farmakokineetiikka

Metyylijprednisolonin farmakokineetiikka on lineaarista eikä riipu antoreitistä.

Imeytyminen

Kun metyylijprednisoloninatriumsukkinaattia annettiin 40 mg lihakseen 14 terveelle aikuiselle miehelle, keskimääräinen 454 ng/ml:n enimmäispitoisuus plasmassa saavutettiin 1 tunnissa. 12 tunnin kuluttua metyylijprednisolonin pitoisuus plasmassa oli vähentynyt 31,9 ng/ml:aan. Yhtään metyylijprednisolonia ei havaittu plasmassa 18 tuntia sen annon jälkeen. Pitoisuus/aika-kuvaajan alle jäävän alueen pinta-alaan (AUC) perustuva lihakseen annetun metyylijprednisoloninatriumsukkinaatin täydellisen imeytymisen todettiin olevan samanarvoista laskimoon annettuun vastaavaan määrään verrattuna.

Tutkimustulokset osoittivat, että metyylijprednisoloninatriumsukkinaatin esteri muuntuu nopeasti ja täydellisesti aktiiviseen metyylijprednisolonimuotoon riippumatta antoreitistä. Laskimoon ja lihakseen annon jälkeen vapaan metyylijprednisolonin imeytymisasteen todettiin olevan ekvivalentti ja merkittävästi suurempi kuin oraaliuoksena ja tableteina suun kautta annetun metyylijprednisolonin jälkeen. Vaikka metyylijprednisolonin imeytymisaste laskimoon ja lihakseen annon jälkeen oli samanarvoista, huolimatta isommasta hemisukkinaattiesterin määrästä verenkierrossa laskimoon annon jälkeen, näyttää siltä, että lihakseen annetun injektion jälkeen esteri muuntuu kudoksissa ja sen seurauksena imeytyy vapaana metyylijprednisolonina.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Ihmisellä metyylijprednisoloni metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista merkittävimmät ovat 20-alfa-hydroksimetyylijprednisoloni ja 20-beeta-hydroksimetyylijprednisoloni. Metabolia maksassa tapahtuu pääasiassa CYP3A4-entsyymien avulla (ks. CYP3A4-välitteisen metaboliaan liittyvät yhteisvaikutukset kohdasta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

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

Eliminaatio

Metyylijprednisolonin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika vaihtelee 1,8 tunnista 5,2 tuntiin ja sen kokonaispuhdistuma on noin 5-6 ml/min/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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 lisämunaiskuoren steroideille tapahtuvan jatkuvan altistuksen jälkeen.

Karsinogeenisuus

Metyylijprednisolonia ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu jyrsijöillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Vaihtelevia tuloksia on saatu muilla glukokortikoideilla, joiden karsinogeenisuutta on testattu hiirillä ja rotilla. Julkaistun aineiston mukaan samantyyppiset

juomaveteen lisätyt glukokortikoidit, kuten budenosidi, prednisoloni ja triamsinoloniasetonidi, voivat kuitenkin lisätä maksa-adenooman ja -karsinooman esiintymistiheyttä urosrotilla. Nämä tuumorigeeniset vaikutukset ilmaantuivat tyypillisiä kliinisiä annoksia pienemmillä annoksilla (mg/m²).

Mutageenisuus

Metyyliprednisolonin genotoksisuutta ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu.

Metyyliprednisolonisulfonaatilla, joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyliiprednisoloni, ei kuitenkaan ollut mutageenista vaikutusta metabolisesti aktivoituna tai ilman aktivaatiota *Salmonella typhimurium*-kantoihin (250–2 000 mikrog/malja). Mutageenista vaikutusta ei ilmennyt myöskään nisäkässolujen geenimutaatiotutkimuksessa, jossa käytettiin kiinanhamsterin munasarjasoluja (2 000–10 000 mikrog/ml). Metyyliprednisolonisuleptanaatti ei aiheuttanut ohjelmoimatonta DNA-synteesiä rotan primaarimaksasoluissa annoksilla 5–1000 mikrog/ml. Katsaus julkaistusta aineistosta viittaa lisäksi siihen, että prednisolonin farnesylaatilla (PNF), joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyliiprednisoloni, ei ollut mutageenista vaikutusta metabolisesti aktivoituna tai ilman aktivaatiota *Salmonella typhimurium*- eikä *Escherichia coli*-kantoihin (312–5 000 mikrog/malja). Kiinanhamsterin fibroblastisolulinjassa PNF tuotti lievän nousun kromosomipoikkeamien esiintyvyydessä korkeimmalla testatulla pitoisuudella (metabolisesti aktivoituna, 1 500 mikrog/ml).

Lisääntymistoksisuus

Kortikosteroidien on osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä rotilla. Urosrotille annettiin ihonalaisena injektiona kortikosteronia kerran päivässä annoksilla 0, 10 ja 25 mg/kg/vrk 6 viikon ajan, minkä jälkeen ne paritettiin naaraiden kanssa, jotka eivät olleet saaneet kortikosteronia. Korkeinta annosta pienennettiin 15. päivän jälkeen 20 mg:aan/kg/vrk. Tutkimuksessa havaittiin paritteluluppien pienenemistä, joka saattoi olla seurausta lisäsukurauhasen alentuneesta painosta. Implantoituneiden ja elävien sikiöiden määrä väheni.

Kortikosteroidien on osoitettu olevan teratogeenisiä monille lajeille, kun niitä on annettu ihmisen annosta vastaavia määriä. Eläinten lisääntymistutkimuksissa glukokortikoidien, kuten metyyliiprednisolonin, on osoitettu lisäävän epämuodostumia (suulakihalkiota, luuston epämuodostumia), alkio- ja sikiökuolleisuutta (esim. lisääntyneet resorptiot) ja sikiön kasvun hidastumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine: natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, vedetön dinatriumfosfaatti, natriumhydroksidi, sakkaroosi.

Liuos: injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Metyyliprednisoloninatriumsukkinaattiliuosten yhteensopivuus laskimonsisäisessä annossa ja säilyvyys yksinään ja muiden lääkeaineiden kanssa laskimonsisäisesti annettavissa seoksissa riippuu seoksen pH:sta, pitoisuudesta, ajasta, lämpötilasta sekä metyyliiprednisolonin liukoisuudesta.

Yhteensopivuus- ja säilyvyysongelmien välttämiseksi Solu-Medrol (metyyliprednisoloninatriumsukkinaatti) on annettava erillään muista lääkeaineista aina, kun se on mahdollista (ks. lisätietoja kohdasta 4.5).

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos:

Käyttövalmiin liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 2–8 °C:ssa. Käytettävä välittömästi 8–25 °C:ssa säilytettynä.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeinen jatkolaimennus muilla infuusioliuoksilla:

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen edelleen jatkolaimennetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Käytettävä 3 tunnin sisällä 20–25 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologisesti kannalta katsoen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei pakkausta avata tai valmistetta liuoteta tai laimenneta sellaisella menetelmällä, joka estää mikrobikontaminaation.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

40 mg + 1 ml liuotin (lasinen Act-O-Vial-injektiopullo)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuosten valmistaminen laskimoinfuusiota varten: Yhdistä ensin steriili Solu-Medrol-kuiva-aine (metyyliprednisoloninatriumsukkinaatti) ja liuotin, kuten alla on kuvattu. Hoidon voi aloittaa antamalla Solu-Medrolia laskimoon vähintään 5 minuutin ajan (esim. annokset 250 mg:aan saakka) tai vähintään 30 minuutin ajan (250 mg:aa suuremmat annokset). Tätä seuraavat annokset voi antaa samalla tavalla. Lääkkeen voi antaa laimennusliuoksena sekoittamalla käyttövalmiiksi saatettu liuos 5-prosenttiseen glukosiliuokseen, keittosuolaliuokseen, 5-prosenttiseen glukosiin 0,45-prosenttisessä tai 0,9-prosenttisessä natriumkloridiliuoksessa. Käytönaikainen säilyvyys ja säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

Act-O-Vial-injektiopullo:

- 1) Paina muovista aktivaattoria niin, että liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi) painuu pullon alaosaan.
- 2) Kääntelee pulloa varovasti niin, että Solu-Medrol liukenee.
- 3) Poista tulpan suojamuovi.
- 4) Puhdista tulpan pinta antibakteerisella aineella.
- 5) Työnnä neula suoraan tulpan keskiosan läpi niin, että neulankärki juuri näkyy. Käännä pullo ylösalaisin, ja vedä lääkeannos ruiskuun.

Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten.

Parenteraaliset valmisteet on tarkistettava ennen antoa silmämääräisesti lääkepakkauksen sallimissa rajoissa mahdollisten partikkelien ja värinmuutosten havaitsemiseksi.

Valmistetta ei saa käyttää kestoajan päätyttyä. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy

Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5658

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.1.1969
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.10.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.3.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SOLU-MEDROL 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller metylprednisolonnatriumsuccinat motsvarande 40 mg metylprednisolon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Produktbeskrivning

Pulver: Vitt eller nästan vitt, luktfritt pulver.

Vätska: Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endokrina sjukdomar: primär och sekundär binjurebarksinsufficiens.

Obs! Hydrokortison och kortison är de rekommenderade läkemedlen; syntetiska analoger används, vid behov, tillsammans med mineralkortikoider. Tillskott av mineralkortikoider är i synnerhet viktigt för pediatrika patienter. Akut binjurebarksinsufficiens (hydrokortison och kortison är de rekommenderade läkemedlen; tillskott av mineralkortikoider kan krävas, i synnerhet när syntetiska analoger används).

Före kirurgiska ingrepp och vid plötsliga trauman och sjukdomar hos patienter med diagnostiserad binjurebarksinsufficiens. Kongenital binjurebarkshyperplasi. Icke-suppurativ tyreoidit. Hyperkalcemisk kris, till exempel förknippad med cancer.

Reumatiska sjukdomar (intravenöst eller intramuskulärt administrerat som understödjande behandling under en akut exacerbationsfas i kortvarig behandling): Akut och subakut bursit, akut giktartrit, akut icke-specifik tenosynovit, ankyloserande spondylit, epikondylit, posttraumatisk artros, psoriasisartrit, reumatoid artrit, inklusive juvenil reumatoid artrit (underhållsbehandling med låg dos kan krävas), synovit förknippad med artros.

Kollagena sjukdomar (under en exacerbationsfas eller som underhållsbehandling i utvalda fall): Akut kardit orsakad av reumatism, Goodpastures syndrom, polyarteritis nodosa, systemisk dermatomyosit (polymyosit), systemisk lupus erythematosus, inklusive lupusnefrit.

Dermatologiska sjukdomar: Pemfigus (vesikobullösa hudutslag), allvarlig erythema multiforme (Stevens-Johnsons syndrom).

Allergiska tillstånd: Refraktära allergiska tillstånd, till exempel astma, akut icke-infektiöst larynxödem (adrenalin är det rekommenderade läkemedlet), överkänslighetsreaktioner mot läkemedel, serumsjuka och urtikariell blodtransfusionsreaktion.

Ögonsjukdomar: Systemisk behandling av allvarliga akuta och kroniska allergiska och inflammatoriska ögontillstånd: inflammation i ögats främre del, okulär herpes zoster när kortikosteroider kombineras med ett lämpligt antiviralt läkemedel, keratit, optikusneurit, uveit: irit, iridocyklit, koroidit och retinit, sympatisk uveit.

Mag-tarmsjukdomar: Systemisk behandling av akuta exacerbationsfaser av Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

Sjukdomar i andningsvägarna: Aspirationspneumoni, beryllios, Löfflers syndrom, som inte svarar adekvat på annan behandling, symtomatisk sarkoidos, fulminant eller spridd tuberkulos kombinerat med lämpligt läkemedel mot tuberkulos.

Pneumocystis jiroveci pneumoni (understödjande behandling av måttliga och allvarliga infektioner) hos aidspatienter: Goda behandlingsresultat har erhållits när behandlingen av pneumocystis har kompletterats med en kortikosteroid inom 72 timmar efter insättning av läkemedlet hos aidspatienter med måttlig till allvarlig *Pneumocystis jiroveci* pneumoni. Eftersom reaktivering av tuberkulos ökar hos aidspatienter bör antimykobakteriell behandling övervägas om kortikosteroider används för dessa riskpatienter. Patienterna ska även övervakas beträffande möjlig aktivering av andra latent infektioner.

Hematologiska sjukdomar: Förvärvad (autoimmun) hemolytisk anemi, kongenital hypoplastisk anemi, erytroblastopeni, som reagerar på kortikosteroidbehandling, t.ex. Blackfan-Diamond anemi, idiopatisk trombocytopen purpura hos vuxna endast i samband med intravenös administrering (intramuskulär administrering är kontraindicerat), sekundär trombocytopeni hos vuxna.

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

Njursjukdomar: Nefrotiskt syndrom (orsakat av idiopatisk eller sekundär systemisk lupus erythematosus), induktion av remission i njursjukdomar hos icke-uremiska patienter.

Neurologiska sjukdomar: Till exempel akuta exacerbationsfaser av multipel skleros, cerebralt ödem (i samband med strålbehandling eller kirurgisk behandling av hjärntumörer), akut ryggmärgsskada (behandling ska påbörjas inom 8 timmar efter inträffad skada).

Hjärt-kärlsjukdomar: Till exempel binjurebarksinsufficiens eller chock som inte svarar på konventionell behandling och när risk för binjurebarksvikt föreligger. (Hydrokortison är vanligen primärläkemedel. I fall där den mineralkortikoida effekten inte är önskvärd kan metylprednisolon ha en mer gynnsam effekt.)

Även om det inte har studerats i detalj i kontrollerade (dubbelblinda, placebo) kliniska studier visar djurstudier att Solu-Medrol kan vara användbart vid blödningschock, traumatisk chock eller postoperativ chock som inte reagerar på standardbehandling (t.ex. hydrering). Se även avsnitt 4.4.

Organtransplantationer: Förebyggande eller behandling av transplantatavstötning efter transplantation.

Andra sjukdomar: Allvarlig tuberkulos meningit när kortikosteroider kombineras med lämpligt läkemedel mot tuberkulos. Akut allvarlig trikinos med neurologiska eller kardiologiska manifestationer. Profylax av illamående och kräkningar som utlösts av cytostatika.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Doseringsbehovet varierar och dosen måste individanpassas under hela behandlingstiden baserat på den sjukdom som behandlas, dess svårighetsgrad och patientens respons. Kontinuerliga nytto-/riskbedömningar måste utföras för varje enskilt fall.

Lägsta möjliga dos av kortikosteroid, under kortast möjliga tid, ska användas för att kontrollera tillståndet under behandlingen. Korrekt underhållsdos ska bestämmas genom att den initiala dosen minskas i små steg med lämpligt tidsintervall tills man har nått den lägsta dos som ger adekvat klinisk respons.

Om läkemedlet ska sättas ut efter långtidsbehandling måste detta ske gradvis snarare än abrupt (se avsnitt 4.4).

Efter den första akuta perioden ska en mer långverkande injicerbar beredning eller en oral beredning övervägas.

Som tilläggs-läkemedel vid livshotande tillstånd: Administrera 30 mg/kg intravenöst under en tidsperiod på minst 30 minuter. Dosen kan upprepas var 4–6:e timme i som längst 48 timmar.

Intermittent administrering: Pulserad behandling med metylprednisolon intravenöst, bestående av 250 mg/dag eller mer i några dagar (vanligen ≤ 5 dagar) kan vara lämpligt under perioder med exacerbationer eller vid tillstånd som inte svarar på standardbehandling, t.ex. reumatiska sjukdomar, systemisk lupus erythematosus, ödematösa tillstånd som glomerulonefrit eller lupusnefrit. Vid multipel skleros som inte svarar på standardbehandling (eller under exacerbationsperioder), administrera pulser om 500 eller 1 000 mg/dag i 3 till 5 dagar, under 30 minuter.

Som tilläggsbehandling vid andra tillstånd varierar den initiala dosen från 10 till 500 mg intravenöst, beroende på det kliniska tillståndet. Större doser kan krävas för kortvarig behandling av allvarliga, akuta tillstånd. Initiala doser på upp till 250 mg ska administreras intravenöst under minst 5 minuter, medan större doser ska administreras under minst 30 minuter. Efterföljande doser kan administreras intravenöst eller intramuskulärt med intervall som dikteras av patientens respons och kliniska tillstånd. Kortikosteroidbehandling ersätter inte den allmänt vedertagna behandlingen utan är ett komplement till denna.

Pediatrik population

Dosen för nyfödda och barn kan reduceras men det ska göras på grundval av tillståndets allvarlighetsgrad och behandlingssvar, snarare än patientens ålder och storlek. Dosen ska inte vara mindre än 0,5 mg/kg/dag.

Administreringssätt

Produkten är avsedd för administrering genom intravenös eller intramuskulär injektion eller intravenös infusion. I akuta situationer ska intravenös injektion användas.

4.3 Kontraindikationer

Metylprednisolonnatriumsuccinat är kontraindicerat i följande fall:

- hos patienter med systemisk svampinfektion.
- hos patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- intratekal administrering.
- epidural administrering.

Administrering av levande eller levande försvagat vaccin är kontraindicerat hos patienter som får immunsuppressiva doser av kortikosteroider.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunsuppressiva effekter/mottaglighet för infektioner

Kortikosteroider kan öka mottagligheten för infektioner, kan maskera symtomen för en infektion och nya infektioner kan uppträda när de används. Kortikosteroider kan försämra motståndet hos en patient och göra det svårare att lokalisera en infektion. Förekomst av infektioner med en patogen (virus, bakterie, svamp, protozoer, mask) på någon plats i kroppen kan förknippas med användningen av enbart kortikosteroider eller i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel som kan påverka cellulär eller humoral immunitet, eller neutrofilfunktion. Sådana infektioner kan vara milda, men kan också vara allvarliga och till och med fatala. Användningen av höga kortikosteroiddoser ökar frekvensen av inflammatoriska komplikationer.

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

Administrering av vaccin som innehåller levande eller levande försvagade patogener är kontraindicerat hos patienter som får immunsuppressiva doser av kortikosteroider. Vaccin som innehåller döda eller inaktiverade patogener kan administreras till sådana patienter. Responsen på sådana vaccin kan dock vara reducerad. Indikerade immuniseringsprocedurer kan utföras hos patienter som får icke-immunsuppressiva doser av kortikosteroider.

Användning av kortikosteroider vid aktiv tuberkulos ska begränsas för patienter som har fulminant eller disseminerad tuberkulos och som får en kortikosteroid samtidigt med ett lämpligt läkemedel mot tuberkulos. Om kortikosteroider måste administreras till patienter med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet ska de övervakas noggrant eftersom sjukdomen kan aktiveras. Vid långvarig kortikosteroidbehandling ska dessa patienter ges kemoprophylax.

Det har rapporterats att Kaposi sarkom har uppträtt hos patienter som får kortikosteroidbehandling. Om behandlingen med kortikosteroider avbryts, kan detta leda till klinisk remission.

Kortikosteroiders roll vid septisk chock har varit kontroversiell, med tidiga studier som rapporterar både gynnsamma och ofördelaktiga effekter. På senare tid har det föreslagits att kompletterande kortikosteroider är gynnsamma för patienter med fastställd septisk chock som uppvisar binjurebarksinsufficiens. De rekommenderas dock inte för rutinmässig användning vid septisk chock. En systematisk granskning av kortvarig användning av höga kortikosteroiddoser uppvisade inte något stöd för användningen. Metaanalyser tyder dock på att längre kurer (5–11 dygn), med låga doser av kortikosteroider, kan minska dödligheten, särskilt hos patienter med vasopressorberoende septisk chock.

Effekter på immunsystemet

Allergiska reaktioner kan uppstå. Eftersom sällsynta fall av hudreaktioner och anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har inträffat hos patienter som får kortikosteroidbehandling bör lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas före administrering, i synnerhet om patienten har en anamnes på allergi mot något läkemedel.

Endokrina effekter

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

Farmakologiska doser av kortikosteroider, som administreras under längre perioder, kan leda till suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxel (HPA) (sekundär binjurebarksinsufficiens). Graden och varaktigheten av binjurebarksinsufficiens som uppstår varierar mellan olika patienter och är beroende av dos, frekvens, tidpunkt för administrering samt glukokortikoidbehandlingens varaktighet. Denna effekt kan minskas genom att behandlingen ges varannan dag.

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

Läkemedelsutlöst sekundär binjurebarksinsufficiens kan alltså minimeras genom att dosen reduceras gradvis. Denna typ av relativ insufficiens kan kvarstå i flera månader efter utsättning av behandlingen. Vid eventuella stressande situationer under denna period ska hormonbehandlingen därför sättas in på nytt.

Ett "steroidabstinenssyndrom", som tycks sakna relation till binjurebarksinsufficiensen, kan också uppstå efter abrupt utsättning av glukokortikoider. Detta syndrom innefattar symtom som: anorexi, illamående, kräkning, letargi, huvudvärk, feber, ledvärk, flagnande hud, myalgi, viktnedgång och/eller hypotoni. Dessa effekter tros vara orsakade av den plötsliga förändringen i glukokortikoidkoncentrationen, snarare än låga kortikosteroidnivåer.

Eftersom glukokortikoider kan producera eller förvärra Cushings syndrom, ska glukokortikoider undvikas för patienter med Cushings syndrom.

Det finns en förstärkt effekt av kortikosteroider hos patienter med hypotyreos.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, däribland metylprednisolon, kan öka blodglukosnivån, förvärra befintlig diabetes och öka risken för diabetes mellitus hos patienter som behandlas med kortikosteroider under lång tid.

Psyksiska effekter

Psyksiska rubbningar kan uppträda när kortikosteroider används, och dessa varierar från eufori, insomni, humörsvingningar, personlighetsförändringar och svår depression till öppet psykotiska manifestationer. Dessutom kan befintlig emotionell instabilitet eller psykotiska tendenser förvärras av kortikosteroider.

Potentiellt svåra psykiska biverkningar kan uppstå vid behandling med systemiska steroider. Symtomen uppstår ofta inom några dagar eller veckor efter att behandlingen satts in. De flesta reaktionerna går tillbaka efter dosreduktion eller utsättning, men särskild behandling kan vara nödvändig. Psykologiska effekter har rapporterats vid utsättning av kortikosteroider; frekvensen är okänd. Patienter/vårdare ska uppmuntras att söka läkarvård om psykologiska symtom utvecklas hos patienten, i synnerhet vid misstänkt nedstämdhet eller självmordstankar. Patienter/vårdare ska vara uppmärksamma på möjliga psykiatriska störningar som kan uppträda antingen under eller omedelbart efter nedtrappning/utsättning av systemiska steroider.

Effekter på centrala och perifera nervsystemet

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter som lider av sjukdomar med krampanfall.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med myasthenia gravis (se även informationen om myopati i avsnittet Muskuloskeletala effekter).

Även om kontrollerade kliniska prövningar har visat att kortikosteroider är effektiva när det gäller att påskynda övergången av akut exacerbation av multipel skleros har de inte visat att kortikosteroider påverkar sjukdomens slutliga utgång eller naturliga förlopp. Studierna visar dock att relativt höga doser av kortikosteroider krävs för att visa en betydande effekt.

Allvarliga medicinska händelser har rapporterats i samband med intratekal/epidural administrering (se avsnitt 4.8).

Det har kommit in rapporter om epidural lipomatos hos patienter som tar kortikosteroider, oftast vid långtidsanvändning med höga doser.

Effekter på ögonen

Försiktighet ska iakttas vid användning av kortikosteroider i samband med herpesinfektion i ögat på grund av möjlig perforering av hornhinnan.

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

Synstörningar kan rapporteras vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synstörningar bör remittering av patienten till en ögonläkare övervägas, för utvärdering av möjliga orsaker, som kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR) som har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider. Central serös korioretinopati kan leda till näthinneavlossning.

Effekter på hjärtat

Biverkningar av glukokortikoider på hjärt-kärlsystemet, till exempel dyslipidemi och hypertoni, kan göra behandlade patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer mer mottagliga för ytterligare kardiovaskulära effekter, om höga doser och långvarig behandling används. Kortikosteroider ska därför sättas in med urskiljning till dessa patienter och riskmodifiering och ytterligare övervakning av hjärtfunktionen övervägas vid behov. Låg dos och behandling varannan dag kan minska incidensen av komplikationer vid kortikosteroidbehandling.

Hjärtarytmi och/eller cirkulationskollaps och/eller hjärtstillestånd har rapporterats efter snabb administrering av stora intravenösa doser av metylprednisolonnatriumsuccinat (mer än 0,5 g administrerat under en period på mindre än 10 minuter). Bradykardi har rapporterats under eller efter administrering av stora doser av metylprednisolonnatriumsuccinat, och kan vara orelaterat till infusionens hastighet eller varaktighet.

Systemiska kortikosteroider ska användas med försiktighet och endast i nödfall vid kongestiv hjärtsvikt.

Effekter på kärlen

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

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med hypertoni.

Effekter på magtarmkanalen

Höga doser av kortikosteroider kan orsaka akut pankreatit.

Det finns ingen allmän konsensus om huruvida kortikosteroider i sig är ansvariga för magsår som påträffas under behandling. Det kan dock hända att glukokortikoidbehandling kan maskera symtomen för magsår, så att perforering eller blödning kan inträffa utan signifikant smärta.

Glukokortikoidbehandling kan maskera peritonit eller andra tecken eller symtom förknippade med sjukdomar i magtarmkanalen såsom perforering, obstruktion eller pankreatit. I kombination med NSAID-preparat ökar risken för att utveckla gastrointestinala sår.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med icke-specifik ulcerös kolit, divertikulit, nya tarmanastomoser, eller aktivt eller latent magsår om det finns överhängande risk för perforering, abscess eller annan pyogen infektion.

Effekter på lever och gallvägar

Läkemedelsutlöst leverskada inklusive akut hepatit eller ökning av leverenzymerna kan uppstå till följd av cykliskt pulsat IV metylprednisolon (vanligen vid startdos ≥ 1 g/dag). Sällsynta fall av

levertoxicitet har rapporterats. Debuten kan dröja flera veckor eller längre. I majoriteten av de rapporterade fallen har man observerat att biverkningarna upphört efter att behandlingen sattes ut. Därför krävs lämplig övervakning.

Muskuloskeletala effekter

Akut myopati har rapporterats vid användning av höga kortikosteroiddoser. Det förekommer mest frekvent hos patienter med rubbningar av neuromuskulär transmission (t.ex. myasthenia gravis) och hos patienter som får samtidig behandling med antikolinergika, såsom neuromuskulära blockerare (t.ex. pankuronium). Sådan akut myopati är av generaliserad typ som kan omfatta ögon- och andningsmuskler och även leda till tetraplegi. Förhöjning av kreatinkinasvärden kan förekomma. Klinisk förbättring eller återhämtning kan ta från flera veckor till flera år.

Osteoporos är en vanlig men sällan upptäckt biverkning som är förknippad med långvarig användning av stora doser glukokortikoid.

Njurar och urinvägar

Försiktighet krävs för patienter med systemisk skleros, eftersom en ökad incidens av akut njurkris har observerats med kortikosteroider, inklusive metylprednisolon.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med njurinsufficiens.

Undersökningar

Genomsnittliga och stora doser av hydrokortison eller kortison kan orsaka förhöjt blodtryck, salt- och vattenretention och ökad utsöndring av kalium. Det är mindre sannolikt att dessa effekter inträffar med syntetiska derivat, förutom när de används i stora doser. Det kan vara nödvändigt att begränsa mängden salt i kosten och ge kaliumtillskott. Alla kortikosteroider ökar utsöndring av kalcium.

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Systemiska kortikosteroider ska inte användas för att behandla traumatiska hjärnskador. En multicenterstudie visade en ökad mortalitet vid två veckor och 6 månader efter skadan hos patienter som fick metylprednisolonnatriumsuccinat, jämfört med placebo. Orsakssambandet till metylprednisolonnatriumsuccinat har inte fastställts.

Övrigt

Eftersom komplikationer av behandling med glukokortikoider är beroende av dosstorlek och behandlingens varaktighet, måste en risk-nyttabedömning göras i varje enskilt fall vad gäller dos och behandlingens varaktighet samt huruvida daglig eller intermitterande behandling ska användas.

Lägsta möjliga dos kortikosteroider ska användas för att kontrollera sjukdomen under behandlingen, och när en dosreduktion är möjlig ska denna ske gradvis.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan överväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, i vilket fall patienter måste övervakas beträffande dessa systemiska biverkningar (se avsnitt 4.5).

Acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska medel ska användas med försiktighet tillsammans med kortikosteroider.

Feokromocytomattacker, som kan vara dödliga, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider bör endast administreras till patienter med misstänkt eller konstaterat feokromocytom efter adekvat risk-nyttabedömning.

Efter marknadsintroduktion har tumörlyssyndrom (TLS) rapporterats hos patienter med maligniteter,

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

Pediatrisk population

Spädbarns och barns tillväxt och utveckling ska noggrant övervakas vid långvarig kortikosteroidbehandling. Tillväxten kan hämmas hos barn som får långvarig, daglig behandling i delad dos med glukokortikoider och användning av en sådan regim bör begränsas till de mest akuta indikationerna. Med glukokortikoidbehandling varannan dag undviks eller minimeras vanligen denna biverkning.

Spädbarn och barn som får långvarig kortikosteroidbehandling löper särskild risk för förhöjt intrakraniellt tryck.

Höga doser av kortikosteroider 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.

Information om hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon är ett cytokrom P450 (CYP)-enzymsubstrat som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4-enzymet. CYP3A4 är det dominerande enzymet i den vanligaste CYP-underfamiljen i levern hos vuxna. Det katalyserar 6 β -hydroxylering av steroider, det viktiga första steget i metabolismen av både endogena och syntetiska kortikosteroider. Många andra föreningar är också substrat av CYP3A4, av vilka några (även andra läkemedel) har visat sig förändra metabolismen av glukokortikoider genom att inducera (uppreglera) eller hämma CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hämmare: Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar generellt leverclearance och ökar koncentrationen av CYP3A4-substratläkemedel, till exempel metylprednisolon, i plasma. Om även en CYP3A4-hämmare används kan metylprednisolondosen behöva justeras för att undvika steroidtoxicitet.

CYP3A4-inducerare: Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar generellt leverclearance, vilket leder till minskad koncentration av läkemedel som är CYP3A4-substrat i plasma. Samtidig administrering kan kräva en ökning av metylprednisolondosen för att uppnå önskat resultat.

CYP3A4-substrat: I närvaro av ett annat CYP3A4-substrat kan leverclearance av metylprednisolon påverkas, och dosen måste anpassas därefter. Det är möjligt att det blir mer sannolikt att biverkningar som är förknippade med ett av läkemedlen som används uppträder vid samtidig administrering.

Icke-CYP3A4-medierade effekter: Andra interaktioner och effekter som uppträder med metylprednisolon anges nedan i tabell 1.

Tabell 1 innehåller en lista och beskrivningar av de vanligaste och/eller kliniskt viktiga läkemedelsinteraktionerna eller effekterna med metylprednisolon.

Tabell 1. Viktiga läkemedels- eller substansinteraktioner/effekter med metylprednisolon

Läkemedelsklass eller typ - läkemedel eller substans	Interaktion/effekt
Antibakteriella medel - isoniazid	CYP3A4-hämmare. Metylprednisolon har även en potentiell effekt som innebär ökad acetyleringshastighet och clearance av isoniazid.
Antibiotiska medel, antituberkulosmedel - Rifampin	CYP3A4-inducerare
Antikoagulantia (oralt)	Effekten av metylprednisolon på orala antikoagulantia varierar. Både ökade och minskade effekter av antikoagulantia har rapporterats när de administrerats samtidigt med kortikosteroider. Därför måste koagulationsvärden övervakas för att bibehålla den önskade antikoagulerande effekten.
Antikonvulsiva medel - karbamazepin	CYP3A4-inducerare (och substrat)
Antikonvulsiva medel - Fenobarbital - Fenytoin	CYP3A4-inducerare
Antikolinerga medel - Neuromuskulära blockerande medel	Kortikosteroider kan påverka effekten av antikolinerga medel. 1) En akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga doser kortikosteroider och antikolinerga medel, såsom neuromuskulära blockerande medel (mer information finns i avsnitt 4.4, Muskuloskeletala effekter). 2) Antagonism av neuromuskulära blockerings effekter av pankuronium och vekuronium har rapporterats för patienter som tar kortikosteroider. Detta är en förväntad interaktion med alla kompetitiva neuromuskulära blockerande medel.
Antikolinesteraser	Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser vid myasthenia gravis.
Antidiabetika	Eftersom kortikosteroider kan öka blodsockernivån kan dosen av antidiabetika behöva justeras.
Antiemetika - Aprepitant - Fosaprepitant	CYP3A4-hämmare (och substrat)
Antifungala medel - Itrakonazol - Ketokonazol	CYP3A4-hämmare (och substrat)
Antivirala medel - HIV-proteashämmare	CYP3A4-hämmare (och substrat) 1) Proteashämmare, t.ex. indinavir och ritonavir, kan öka koncentrationen av kortikosteroider i plasma. 2) Kortikosteroider kan inducera metabolismen av HIV-proteashämmare vilket leder till minskade plasmakoncentrationer.
Farmakokinetisk förstärkare - Kobicistat	CYP3A4-hämmare
Aromatashämmare - Aminoglutetimid	Aminoglutetimidinducerad binjuresuppression kan förvärra endokrina förändringar orsakade av långvarig glukokortikoidbehandling.
Kalciumkanalblockerare - Diltiazem	CYP3A4-hämmare (och substrat)
Preventivmedel (oralt) - Etinylestradiol/noretindron	CYP3A4-hämmare (och substrat)
Grapefruktjuice	CYP3A4-hämmare

Läkemedelsklass eller typ - läkemedel eller substans	Interaktion/effekt
Immunsuppressiva medel - Ciklosporin	CYP3A4-hämmare (och substrat) 1) Ömsesidig hämning av metabolism inträffar vid samtidig användning av ciklosporin och metylprednisolon, vilket kan öka plasmakoncentrationen av endera eller båda läkemedlen. Därför är det möjligt att det blir mer sannolikt att biverkningar som är förknippade med ett av läkemedlen som används uppträder vid samtidig administrering. 2) Konvulsioner har rapporterats vid samtidig användning av metylprednisolon och ciklosporin.
Immunsuppressiva medel - Cyklofosfamid - Takrolimus	CYP3A4-substrat
Antibakteriella makrolider - Klaritromycin - Erytromycin	CYP3A4-hämmare (och substrat)
Antibakteriella makrolider - Troleandomycin	CYP3A4-hämmare
NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska medel) - aspirin (acetylsalicylsyra) i höga doser	1) Det kan uppstå en ökad incidens av gastrointestinala blödningar och sår när kortikosteroider ges med NSAID-preparat. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av acetylsalicylsyra i höga doser, vilket kan leda till minskade salicylatnivåer i serum. Om behandlingen med metylprednisolon avbryts kan det leda till förhöjda salicylatnivåer i serum, vilket kan leda till en ökad risk för salicylattoxicitet.
Kaliumsänkande ämnen	När kortikosteroider administreras samtidigt med kaliumsänkande ämnen (t.ex. diuretika) ska patienterna övervakas noggrant beträffande utveckling av hypokalemi. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig användning av kortikosteroider och amfotericin B, xantiner eller beta2-agonister.

Inkompatibiliteter

För att undvika kompatibilitets- och stabilitetsproblem rekommenderas det att metylprednisolonnatriumsuccinat administreras separat från andra medel som administreras intravenöst, antingen som intravenös push, via en intravenös droppkammare, som intravenös (sekundär) s.k. ”piggy-back”-lösning, eller via infusionspump. Läkemedel som är fysiskt inkompatibla i lösning med metylprednisolonnatriumsuccinat innefattar allopurinolnatrium, doxapramhydroklorid, tigeicyclin, diltiazemhydroklorid, kalciumglukonat, vekuroniumbromid, rokuroniumbromid, cisatrakuriumbesylat, glykopyrrolat och propofol (mer information finns i avsnitt 6.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

Djurstudier har visat att kortikosteroider, som administreras till dräktiga honor i stora doser, kan orsaka fostermissbildningar. Kortikosteroider verkar dock inte orsaka medfödda missbildningar när det ges till gravida kvinnor. Eftersom adekvata reproduktionsstudier på människa ännu inte har utförts med metylprednisolonnatriumsuccinat, bör detta läkemedel endast användas under graviditet efter en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet för modern och fostret.

Vissa kortikosteroider passerar placenta lätt. I en retrospektiv studie ökade incidensen av låg

födelsevikt hos spädbarn vars mödrar hade fått kortikosteroider. Hos människa verkar risken för låg födelsevikt vara dosrelaterad och kan minimeras genom att lägre kortikosteroiddoser administreras. Spädbarn, vars mödrar har fått höga kortikosteroiddoser under graviditeten, måste övervakas noggrant och utvärderas beträffande tecken på binjurebarksinsufficiens, även om binjurebarksinsufficiens verkar vara sällsynt hos spädbarn som har exponerats för kortikosteroider i livmodern.

Effekten av kortikosteroider på förlossning är inte känd.

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

Amning

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjölks.

Kortikosteroider som utsöndras i bröstmjölks kan hämma tillväxten hos spädbarn som ammas och störa endogen produktion av glukokortikoider. Detta läkemedel ska endast användas under amning efter noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet för modern och spädbarnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen systematisk studie av effekten av kortikosteroider på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Biverkningar som yrsel, svindel, synstörningar och trötthet kan uppstå efter behandling med kortikosteroider. Patienter som drabbas av detta bör inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

En sammanfattning av säkerhetsprofil

Enligt definitionen är en biverkning en negativ läkemedelsreaktion som är skadlig och oavsiktlig. Frekvensen av biverkningar nedan är inte känd (definierats av innehavaren för godkännande för försäljning för Solu-Medrol). Samtliga följande biverkningar i avsnitt 4.8 för Solu-Medrol har frekvenser som inte är kända. Överkänslighetsreaktioner mot läkemedlet kan inträffa i början av behandlingen. Allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska, kan också inträffa med kortikosteroidbehandling. Andra biverkningar, inklusive feokromocytomrelaterade konvulsioner, patologiska frakturer och ryggradskompressionsfrakturer, magsår med perforation eller blödning, senruptur, psykotisk eller affektiv störning, Cushings syndrom, nedsatt glukostolerans, steroidabstinenssyndrom, hypertoni, myopati, glaukom, katarakt, utslag, vätskeretention, magsmärta, illamående, huvudvärk och yrsel, kan inträffa.

Följande biverkningar har rapporterats vid följande kontraindikerade administreringsätt:
Intratekalt/epiduralt: araknoidit, funktionella mag-tarmsjukdomar/blåsdysfunktion, huvudvärk, meningit, parapares/paraplegi, anfall, sensorisk störning. Frekvensen för dessa biverkningar är inte känd.

Biverkningarna anges i tabell 2 nedan efter organsystem.

Tabell 2: Biverkningar

Organsystemklass	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Infektioner och infestationer</i>	Opportunistisk infektion, infektion, peritonit [#]
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Leukocytos

Immunsystemet	Överkänslighet mot läkemedel, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet	Cushings syndrom, suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, steroidabstinenssyndrom
Metabolism och nutrition	Metabolisk acidos, natriumretention, vätskeretention, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, nedsatt glukostolerans, ökat behov av insulin (eller orala hypoglykemiska medel hos diabetiker), lipomatos, ökad aptit (vilket kan leda till viktökning)
Psykiska störningar	Affektiv störning (inklusive nedstämdhet, eufori, affektlabilitet, psykologiskt beroende, självmordstankar), psykotisk störning (inklusive mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni), psykisk störning, personlighetsförändring, förvirringstillstånd, ångest, humörsvängningar, onormalt beteende, insomni, lättretlighet
Centrala och perifera nervsystemet	Epidural lipomatos, ökat intrakraniellt tryck (med papillödem [benign intrakraniell hypertension]), anfall, minnesförlust, kognitiv störning, yrsel, huvudvärk
Ögon	Korioretinopati, katarakt, glaukom, exoftalmus, dimsyn (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan	Svindel
Hjärtat	Kongestiv hjärtsvikt (hos känsliga patienter), arytm
Blodkärl	Trombotiska händelser, hypertoni, hypotoni, rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Lungemboli, hicka
Magtarmkanalen	Magsår (med möjlig perforering och blödning), tarmperforation, magblödning, pankreatit, ulcerös esofagit, esofagit, utspänd buk, magsmärtor, diarré, dyspepsi, illamående
Lever och gallvägar	Hepatit†, förhöjda leverenzym (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT))
Hud och subkutan vävnad	Angioödem, hirsutism, petekier, ekkymos, hudatrofi, erytem, hyperhidros, hudbristningar, utslag, pruritus, urtikaria, akne, hypopigmentering av huden
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelsvaghet, myalgi, myopati, muskelatrofi, osteoporos, osteonekros, patologisk fraktur, neuropatisk artropati, artralgi, hämmad tillväxt
Njuror och urinvägar	Feokromocytomattacker, som kan vara dödliga (se avsnitt 4.4.)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbunden menstruation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Försämrad läkning, perifert ödem, trötthet, allmän sjukdomskänsla, reaktioner vid injektionsstället
Undersökningar	Ökat intraokulärt tryck, nedsatt kolhydrattolerans, minskat kalium i blodet, förhöjt kalcium i urinen, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjd blodurea, undertryckning av reaktioner på hudtester*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Ryggradskompressionsfrakturer, senruptur

* Inte en MedDRA-föredragen term

† Hepatit har rapporterats vid intravenös administrering (se avsnitt 4.4).

Peritonit kan vara det tecken eller symtom som primärt uppträder vid en störning i mag-tarmkanalen, t.ex. perforering, obstruktion eller pankreatit (se avsnitt 4.4).

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga kliniska syndrom relaterade till akut överdosering av kortikosteroider. Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av kortikosteroider är sällsynta. I händelse av överdosering finns inget specifikt motgift tillgängligt, och stödjande och symptomatisk behandling ska ges. Metylprednisolon är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB04

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

Metylprednisolonnatriumsuccinat har samma metaboliska och antiinflammatoriska verkan som metylprednisolon. När de två ämnena ges parenteralt och i ekvimolära mängder har de likvärdig biologisk aktivitet. Den relativa potensen för metylprednisolonnatriumsuccinat jämfört med hydrokortisonnatriumsuccinat, angivet genom sänkning av eosinofilantal efter intravenös administrering, är minst fyra till ett. Det överensstämmer med den relativa potensen för oral metylprednisolon och hydrokortison.

Metylprednisolonnatriumsuccinat har undersökts avseende akuta ryggmärgsskador i två randomiserade dubbelblinda jämförande studier, National Acute Spinal Cord Injury Studies (NASCIS 2 och 3). Effekten av högdosbehandling med metylprednisolonnatriumsuccinat givet som initial bolus på 30 mg/kg intravenöst i 15 minuter, 45 minuter därefter följt av kontinuerlig infusion på 5,4 mg/kg/timme i 24 timmar, var signifikant på den neurologiska återhämtningen när det gavs till patienter inom 8 timmar från skadetillfället (NASCIS 2), och den motoriska återhämtningen var högre hos de patienter där behandling sattes in inom 3 till 8 timmar efter skadetillfället och som behandlades med samma regim i 48 timmar (NASCIS 3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för metylprednisolon är linjär, oberoende av administreringsätt.

Absorption

Efter en 40 mg intramuskulär dos av metylprednisolonnatriumsuccinat till fjorton friska frivilliga vuxna män uppnåddes den genomsnittliga maximala koncentrationen på 454 ng/ml vid 1 timme. Vid 12 timmar hade metylprednisolonkoncentrationen i plasma minskat till 31,9 ng/ml. Ingen metylprednisolon detekterades 18 timmar efter dosen. Den totala upptagningen av metylprednisolonnatriumsuccinat konstaterades vara likvärdig med samma dos som administrerats intravenöst baserat på arean under tid-koncentrationskurvan (AUC).

Studieresultat visade att natriumsuccinatestern hos metylprednisolon konverteras snabbt och omfattande till den aktiva metylprednisolondele oavsett administreringsätt. Omfattningen av absorptionen av fritt metylprednisolon efter intravenös och intramuskulär administrering befanns vara likvärdig och signifikant större än efter administrering av oral lösning och orala metylprednisolontabletter. Eftersom omfattningen av metylprednisolon som absorberades efter intravenös och intramuskulär behandling var likvärdig, trots att en större mängd hemisuccinatester når den allmänna cirkulationen efter intravenös administrering, verkar det som om estern konverteras i vävnaden efter intramuskulär injektion med efterföljande absorption som fritt metylprednisolon.

Distribution

Metylprednisolon distribueras i stor utsträckning i vävnader, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjolk. Dess skenbara distributionsvolym är cirka 1,4 l/kg. Plasmaproteinbindningen av metylprednisolon är cirka 77 % hos människa.

Metabolism

I människa metaboliseras metylprednisolon i levern till inaktiva metaboliter varav de största är 20 α -hydroximetylprednisolon och 20- β -hydroximetylprednisolon. Metabolism i levern äger huvudsakligen rum via CYP3A4 (för en lista med läkemedelsinteraktioner baserad på CYP3A4-medierad metabolism, se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Metylprednisolon, likt många CYP3A4-substrat, kan även vara ett substrat för p-glykoprotein (ett ABC-transportprotein), vilket kan påverka vävnadsdistribution och interaktioner med andra läkemedel.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering av total metylprednisolon ligger inom intervallet 1,8 till 5,2 timmar. Total clearance är cirka 5 till 6 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering har inga oväntade risker identifierats. Den toxicitet som ses i studier med upprepad dosering är den som förväntas uppstå vid kontinuerlig exponering för exogena binjurebarkssteroider.

Karcinogenes

Metylprednisolon har inte formellt utvärderats i karcinogenicitetsstudier på gnagare. Varierande resultat har erhållits med andra glukokortikoider som testats avseende karcinogenicitet i möss och råttor. Publicerade data tyder dock på att flera relaterade glukokortikoider, inklusive budesonid, prednisolon och triamcinolonacetonid, kan öka incidensen av levercellsadenom och -karcinom efter oral administrering i dricksvatten till hanråttor. Dessa tumörframkallande effekter uppträdde vid doser som var lägre än de typiska kliniska doserna baserat på mg/m².

Mutagenes

Metylprednisolon har inte formellt utvärderats beträffande gentoxicitet. Metylprednisolonsulfonat, vars struktur liknar metylprednisolon, var dock inte mutagent med eller utan metabolisk aktivering i *Salmonella typhimurium* vid 250 till 2 000 μ g/platta, eller i ett genmutationstest med ovarialceller från kinesisk hamster vid 2 000 till 10 000 μ g/ml. Metylprednisolonsuleptanat inducerade inte reparationsrelaterad DNA-syntes i primära hepatocyter från råttor vid 5 till 1 000 μ g/ml. En granskning av publicerade data tyder dessutom på att prednisolonfarnesylat (PNF), vars struktur liknar metylprednisolon, inte var mutagent med eller utan metabolisk aktivering i stammar av *Salmonella typhimurium* och *Escherichia coli* vid 312 till 5 000 μ g/platta. I en fibroblastcellinje från kinesisk hamster producerade PNF en svag ökning av incidensen av strukturella kromosomavvikelser med metabolisk aktivering vid den högsta testade koncentrationen på 1 500 μ g/ml.

Reproduktionstoxicitet

Kortikosteroider har visat sig reducera fertiliteten vid administrering till råttor. Hanrättor administrerades kortikosteron i doser om 0, 10 och 25 mg/kg/dygn via subkutan injektion, en gång per dag i 6 veckor, och parade sig med obehandlade honor. Den höga dosen reducerades till 20 mg/kg/dygn efter dag 15. En minskning av parningspluggar observerades vilket kan ha varit en följd av minskad vikt på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster minskade.

Kortikosteroider har visats vara teratogena i många arter när de ges i doser som är likvärdiga doser som ges till människa. I reproduktionsstudier med djur har glukokortikoider som metylprednisolon visats inducera en ökning av incidensen av missbildningar (kluven gom, missbildningar av skelettet), embryofetal dödlighet (t.ex. ökning av resorptioner) och hämmad tillväxt i livmodern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: natriumdivätefosfatmonohydrat, vattenfri dinatriumfosfat, natriumhydroxid, sackaros.

Vätska: vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Den intravenösa kompatibiliteten och stabiliteten för lösningar med enbart metylprednisolonnatriumsuccinat och med andra läkemedel i intravenösa blandningar beror på blandningens pH-värde, koncentration, tid, temperatur och lösligheten för metylprednisolon. För att undvika kompatibilitets- och stabilitetsproblem rekommenderas det att, där det är möjligt, Solu-Medrol (metylprednisolonnatriumsuccinat) administreras separat från andra läkemedel (mer information finns i avsnitt 4.5).

6.3 Hållbarhet

2 år.

Färdigberedd lösning

Färdigberedd lösning har visats ha kemisk och fysikalisk stabilitet i 48 timmar vid 2–8 °C. Bör användas omedelbart vid 8–25 °C förvaring.

Utspädning av färdigberedd lösning med andra infusionsvätskor

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av en beredd lösning har visats under 24 timmar vid kall förvaring (2–8°C). Bör användas inom 3 timmar vid förvaring i 20–25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risk för mikrobiell kontamination.

Om läkemedlet inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden innan användning på användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

40 mg + 1 ml vätska (Act-O-Vial tillverkad av glas)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning för intravenös infusion: Kombinera först det sterila Solu-Medrol-pulvret för lösning (metylprednisolonnatriumsuccinat) och vätskan, enligt beskrivningen nedan.

Behandlingen kan inledas genom administrering av Solu-Medrol intravenöst i minst 5 minuter (t.ex. doser upp till 250 mg) eller i minst 30 minuter (doser som överskrider 250 mg).

Efterföljande doser kan administreras på samma sätt. Om det är önskvärt kan läkemedlet administreras som en spädning, genom att blanda den beredda lösningen med en 5 % glukoslösning, koksaltlösning eller glukos 5 % i 0,45 % eller 0,9 % natriumkloridlösning. Stabilitet under användning och lagring se avsnitt 6.3.

Act-O-Vial injektionsflaska:

1. Tryck på plastaktivatorn så att lösningen (vatten för injektionsvätskor) rinner ned i den nedre delen av flaskan.
2. Vänd försiktigt på flaskan så att Solu-Medrol blir upplöst.
3. Ta bort plastskyddet från proppen.
4. Torka av proppens yta med ett bakteriedödande medel.
5. För in nålen rakt genom mitten av proppen så att nålens spets syns på andra sidan. Vänd flaskan upp och ned och dra in läkemedelsdosen i sprutan.

Beredd lösning är avsedda för engångsbruk.

I den utsträckning som förpackningen tillåter det ska parenterala beredningar kontrolleras visuellt före administrering beträffande eventuella partiklar och färgförändringar.

Beredningen ska inte användas efter utgångsdatum. Ej använd produkt och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5658

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.01.1969

Datum för den senaste förnyelsen: 02.10.2001

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.3.2024