

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 injektiopullo sisältää metyyliprednisoloninatriumsukkinaattia määrän, joka vastaa 40 mg metyyliprednisolonia.

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 mineralokortikoidilisä on erityisen tärkeä. Akuutti lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta (hydrokortisoni tai kortisoni ovat ensisijaislääkkeitä; mineralokortikoidilisä 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 kihtiartriitti; akuutti epäspesifinen tenosynoviitti; selkärankareuma; epikondyliitti; posttraumaattinen osteoartriitti; psoriasis-artriitti; 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 trombosytopeninen purppura aikuisilla vain laskimonsisäisessä annossa (lihaksensisäinen anto vasta-aiheinen); sekundaarinen trombosytopenia aikuisilla.

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

*Munuaissairaudet:* Nefrootinen 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  $\leq 5$  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 injisoitavaksi 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, sienen, 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 tällaisille 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 latentti 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 hoitokuurit (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. Tämänäyttypäinen 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 pitoisuudessa 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 metyyliprednisoloni, voivat kohottaa glukoosipitoisuutta veressä, pahentaa diabetesta ja altistaa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavat potilaat diabetekselle.

### **Psyykkiset häiriöt**

Kortikosterooidien 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 multippeliskleroosin 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 sappeen**

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, kuten akuutti maksatulehdus tai maksaentsyymipitoisuuksien nousu, voi johtua syklistä laskimoon annetusta metyyliprednisolonista (yleensä aloitusannoksella, joka on vähintään 1 g/vrk). Harvinaisia maksatoksisuustapauksia on raportoitu. Näiden ilmaantumiseen voi kuluu aikaa useita viikkoja tai jopa kauemmin. Suurimmassa osassa tapauksia haittavaikutusten on havaittu häviävän hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi 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 hengitysilihaksiin ja johtaa jopa neliraajahalvaukseen. Kreatiiniakinaasiarvot voivat suurentua. Kliininen paraneminen tai toipuminen voi kestää viikoista vuosiin.

Pitkäaikaisen suuriannoksisen 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 lisäävä 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 voinnin 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 estäjää 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 metyyliprednisolonilla on potentiaalinen kiihdyttävä vaikutus isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.
Antibiotti, tuberkuloosilääke - rifampisiini	CYP3A4:n indusoija



<b>Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine</b>	<b>Yhteisvaikutus/Vaikutus</b>
Antikoagulantit (oraaliset)	Metyyliprednisolonin 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 lammaavat aineet	Kortikosteroidit voivat muuttaa antikolinergien vaikutusta. 1) Akuuttia myopatiaa on raportoitu, kun samanaikaisesti on käytetty suuria annoksia kortikosteroideja ja antikolinergeja, kuten hermo-lihasjohtumisen lamaavia lääkkeitä (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.
Antikoliiniesteraasit	Steroidit voivat vähentää antikoliiniesteraasien 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-proteasiinestäjät	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit) 1) Proteasiinestäjät, esim. indinaviiri ja ritonaviiri, voivat suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa. 2) Kortikosteroidit voivat kiihdyttää HIV-proteasiinestäjien metaboliaa, jolloin näiden pitoisuudet plasmassa pienenevät.
Farmakokinetiikan tehostajat - kobisistaatti	CYP3A4:n estäjät
Aromataasiestäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidi-indusoitu adrenaalin esto voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia.
Kalsiuminestäjät - diltiatseemi	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Ehkäisyvalmisteet (oraaliset) - etinyyliestradioli/ noretisteroni	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Greippimehu	CYP3A4:n estäjä
Immuunivastetta vähentävät lääkkeet - siklosporiini	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti) 1) Kun siklosporiinia ja metyyliprednisolonia käytetään samanaikaisesti näiden keskinäinen metabolia estyy, jolloin jommankumman tai molempien lääkeaineiden pitoisuudet

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
	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 tulehduskivulääkkeet (NSAID) - Aspirin (asetyyilisalisyylihappo) suurina annoksina	1) Kun kortikosteroideja käytetään ei-steroidaalisten tulehduskivulääkkeiden kanssa, gastrointestinaalisten verenvuotojen ja haavaumien riski voi kasvaa. 2) Metyyliprednisoloni voi lisätä suurina annoksina käytetyn asetyyilisalisyylihapon 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, metyyliiprednisoloninatriumsukkinaatti suositellaan annosteltavaksi erillään muista laskimoon annosteltavista lääkeaineista, joko injektiona laskimoon, IV-lääkeseiliön kautta, sekundaarisena IV-liuoksena tai infuusiopumpulla. Lääkeaineita, jotka ovat fyysikaalisesti yhteensopimattomia metyyliiprednisoloninatriumsukkinaattiliuoksen 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 metyyliiprednisoloninatriumsukkinaatilla 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, nesteretentiota, 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**

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<i>Infektiot</i>	Opportunistinen infektio, infektio, peritoniitti <sup>#</sup>
<i>Veri ja imukudos</i>	Leukosytoosi
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Lääkeyliherkkyysoireet, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
<i>Umpieritys</i>	Cushingin tautia muistuttava tila, hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin suppressio, steroideihin liittyvä vieroitusoireyhtymä

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	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)
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Affektiiviset häiriöt (mukaan lukien masentuneisuus, euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, psyykinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset), psykoottiset häiriöt (mukaan lukien mania, harhaluulot, hallusinaatiot ja skitsofrenia), mielenterveyden häiriö, persoonallisuuden muutos, sekavuustila, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut, epänormaali käytös, unettomuus, ärtyneisyys
<b>Hermosto</b>	Epiduraalinen lipomatoosi, kallonsisäisen paineen kohoaminen (johon liittyy papilledema [hyvälaatuinen kallonsisäisen paineen nousu]), kouristuskohtaukset, amnesia, kognitiivinen häiriö, heitehuimaus, päänsärky
<b>Silmät</b>	Korioretinopatia, kaihi, glaukooma, silmien ulospullistuminen, näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Kiertohuimaus
<b>Sydän</b>	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (sille alttiilla potilailla), sydämen rytmihäiriö
<b>Verisuonisto</b>	Tromboottiset tapahtumat, hypertensio, hypotensio, punoitus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Keuhkoembolia, hikka
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Peptinen haava (joka voi perforoitua ja vuotaa verta), suolen perforaatio, mahalaukun verenvuoto, haimatulehdus, haavainen ruokatorvitulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsan turpoaminen, vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi
<b>Maksa ja sappi</b>	Maksatulehdus <sup>†</sup> , maksaentsyymipitoisuuksien nousu (suurentuneet alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvot)
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Angioedeema, hirsutismi, petekia, mustelmat, ihon atrofia, eryteema, liikkahikoilu, ihon arpijuovat, ihottuma, kutina, urtikaria, akne, ihon hypopigmentaatio
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Lihashyökkös, lihaskipu, myopatia, lihasatrofia, osteoporoosi, osteonekroosi, patologiset murtumat, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, kasvun hidastuminen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Feokromosytoomaan liittyvä kriisi, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Kuukautiskierron epäsäännöllisyys
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Huonontunut haavojen paraneminen, perifeerinen edeema, väsymys, huonovointisuus, ihoreaktiot antopaikassa
<b>Tutkimukset</b>	Kohonnut silmänpaine, heikentynyt hiilihydraattitoleranssi, kaliumin määrän lasku veressä, kalsiumin määrän lisääntyminen virtsassa, suurentuneet veren alkalisen fosfataasin arvot, veren urean lisääntyminen, ihotestireaktioiden heikkeneminen*
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	Selkärangan kompressiomurtuma, jännerepeämä

\* Ei MedDRAn mukainen termi.

<sup>†</sup> Maksatulehdusta on raportoitu laskimonsisäisen annon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

<sup>#</sup> 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kortikosteroidien akuuttiin yliannostukseen 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 loukkaantumisen (NASCIS 2) ja motorinen toipuminen oli parempi potilailla, joiden hoito aloitettiin 3–8 tunnin sisällä loukkaantumisen ja joita hoidettiin samalla hoito-ohjelmalla 48 tuntia (NASCIS 3).

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Metyyliprednisolonin farmakokinetiikka on lineaarista eikä riipu antoreitistä.

#### Imeytyminen

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

Tutkimustulokset osoittivat, että metyyliprednisoloninatriumsukkinaatin esteri muuntuu nopeasti ja täydellisesti aktiiviseen metyyliprednisolonimuotoon riippumatta antoreitistä. Laskimoon ja lihakseen annon jälkeen vapaan metyyliprednisolonin imeytymisasteen todettiin olevan ekvivalentti ja merkittävästi suurempi kuin oraalliliuoksena ja tabletteina suun kautta annetun metyyliprednisolonin jälkeen. Vaikka metyyliprednisolonin imeytymisaste laskimoon ja lihakseen annon jälkeen oli samanarvoista, huolimatta isommasta hemisukkinaattiesterin määrästä verenkierrossa laskimoon annon jälkeen, näyttää siltä, että lihaksesta annetun injektion jälkeen esteri muuntuu kudoksissa ja sen seurauksena imeytyy vapaana metyyliprednisolonina.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

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

#### Eliminaatio

Metyyliprednisolonin 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 lisämunuaiskuoren steroideille tapahtuvan jatkuvan altistuksen jälkeen.

#### Karsinogeenisuus

Metyyliprednisolonia ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu jyrksijöillä 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 tyyppillisiä kliinisiä annoksia pienemmillä annoksilla (mg/m<sup>2</sup>).

#### Mutageenisuus

Metyyliprednisolonin genotoksisuutta ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu.

Metyyliprednisolonisulfonaatilla, joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyliprednisoloni, ei kuitenkaan ollut mutageenista vaikutusta metabolisesti aktivoituna tai ilman aktivaatiota *Salmonella typhimurium* -kantoihin (250–2 000 mikrog/malja). Mutageenista vaikutusta ei ilmennyt myöskään nisäkäsolujen geenimutaatiotutkimuksessa, jossa käytettiin kiinanhamsterin munasarjasoluja (2 000–10 000 mikrog/ml). Metyyliprednisolonisuleptanaatti ei aiheuttanut ohjelmoimatonta DNA-synteesiä rotan primaarimaksoleissa annoksilla 5–1000 mikrog/ml. Katsaus julkaistusta aineistosta viittaa lisäksi siihen, että prednisolonin farnesyylaattilla (PNF), joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyliprednisoloni, 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 parittelutulppien 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.

*Liuotin:* injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Metyyliiprednisoloninatriumsukkinaattiliuosten 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 (metyyliiprednisoloninatriumsukkinaatti) 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.

Mikrobiologiselta 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 pakkauskoko

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 glukosiiin 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) Kääntele 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