VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SOLU-MEDROL 125 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
SOLU-MEDROL 250 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
SOLU-MEDROL 500 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
SOLU-MEDROL 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 injektiopullo sisältää metyyliprednisoloninatriumsukkinaattia määrän, joka vastaa 125 mg, 250 mg, 500 mg tai 1000 mg metyyliprednisolonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: bentsyylialkoholi.
Solu-Medrol –valmisteen vahvuudet 500 mg ja 1 g sisältävät 9mg/ml bentsyylialkoholia.

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 yliherkkyysreaktiot, seerumisairaus ja urtikariatyyppinen 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); uveiitti: iriitti, iridosykliitti, suoni- ja verkkokalvotulehdus, sympaattinen uveiitti.

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

Hengityselinsairaudet: Aspiraatiopneumonia; berylliioosi; 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 tukihoito) 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 trombosytopeeninen purppura aikuisilla vain laskimonsisäisessä annossa (lihaksensisäinen anto vasta-aiheinen); sekundaarinen trombosytopenia 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 lisämunuaisen vajaatoiminta on mahdollinen. (Hydrokortisoni on yleensä ensisijaislääke. Silloin kun mineralokortikoidivaikutusta ei haluta, metyyliprednisolonilla 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

Lisälääkityksenä henkeä uhkaavissa tiloissa: Solu-Medrolia (metyyliprednisoloninatriumsukkinaatti) tulisi antaa 30 mg/kg laskimoon vähintään 30 minuutin ajan. Annos voidaan antaa uudestaan 4–6 tunnin välein 48 tunnin ajan.

Jaksottainen annostus: Seuraavaa annostusta suositellaan kortikosteroideihin reagoivien tilojen pahenemisvaiheessa ja/tai vakiohoitoon reagoimattomissa tiloissa (esim. lupusnefriitti, nivelreuma):
Reuma: 1 g/vrk laskimoon 1, 2, 3 tai 4 päivän ajan tai 1 g/kk laskimoon 6 kuukauden ajan.
LED: 1 g/vrk laskimoon 3 päivän ajan.
Pesäkekovettumatauti: 500 mg/vrk tai 1 g/vrk laskimoon 3 päivän ajan tai 500 mg/vrk tai 1 g/vrk laskimoon 5 päivän ajan.
Edeema, esim. glomerulonefriitti, lupusnefriitti: 30 mg/kg laskimoon joka toinen päivä 4 päivän ajan tai 1 g/vrk laskimoon 3, 5 tai 7 päivän ajan.
Lääkitystä tulisi antaa vähintään 30 minuutin ajan, ja se voidaan toistaa, jos paranemista ei tapahdu viikon kuluessa tai jos potilaan tila sitä vaatii.

Sytostaattilääkityksen aiheuttaman pahoinvoinnin ehkäiseminen: Lievää tai keskivaikeaa pahoinvointia aiheuttava sytostaattilääkitys: 250 mg Solu-Medrolia laskimoon vähintään 5 minuutin ajan 1 tunti ennen sytostaattihoidon aloittamista, aloitushetkellä ja annostelun loppuvaiheessa. Solu-Medrolin aloitusannoksen yhteydessä voidaan antaa myös kloorattuja fentiatsiineja vaikutuksen lisäämiseksi.

Voimakasta pahoinvointia aiheuttava sytostaattilääkitys: 250 mg Solu-Medrolia laskimoon vähintään 5 minuutin ajan sopivien metoklopramidi- tai butyrofenoniannosten kanssa 1 tunti ennen sytostaattihoidon aloittamista. Tämän jälkeen 250 mg Solu-Medrolia laskimoon sytostaattiannostelun aloitushetkellä ja loppuvaiheessa.

Akuutti selkäydinvaurio: ***Hoito on aloitettava 8 tunnin sisällä vaurion syntymisestä.***

Hoito aloitettu 3 tunnin sisällä vaurion syntymisestä: 30 mg/kg boluksena laskimoon 15 minuutin aikana, minkä jälkeen pidetään 45 minuutin tauko. Tämän jälkeen annetaan jatkuvana laskimoinfuusiona 5,4 mg/kg/h 23 tunnin ajan.

Hoito aloitettu 3–8 tunnin sisällä vaurion syntymisestä: 30 mg/kg boluksena laskimoon 15 minuutin aikana, minkä jälkeen pidetään 45 minuutin tauko. Tämän jälkeen annetaan jatkuvana laskimoinfuusiona 5,4 mg/kg/h 47 tunnin ajan.

Infuusiopumpulle on oltava oma laskimoportti.

Pneumocystis jiroveci AIDS-potilailla: Suositusannostus on 40 mg Solu-Medrolia 6 - 12 tunnin välein niin, että annosta pienennetään asteittain enintään 21 päivän ajan tai Pneumocystis-hoidon lopettamiseen saakka. Hoito on aloitettava 72 tunnin kuluessa Pneumocystis-hoidon aloittamisesta.

Muissa käyttöaiheissa aloitusannos on 10 - 500 mg hoidettavan tilan mukaan. Suuria annoksia saatetaan tarvita lyhytaikaisesti vaikeiden akuuttien tilojen hoitoon. Enintään 250 mg:n suuruiset aloitusannokset tulisi antaa laskimoon vähintään 5 minuutin ajan ja sitä suuremmat annokset vähintään 30 minuutin ajan. Tämän jälkeen seuraavat annokset voidaan antaa laskimoon tai lihakseen potilaan vasteen ja kliinisen tilan mukaan. 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.

Solu-Medrol –valmisteen vahvuudet 500 mg ja 1 g sisältävät bentsyylialkoholia (ks. kohta 4.4, *Pediatriset potilaat*).

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Metyyliprednisoloninatriumsukkinaatti on vasta-aiheista
- 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 immuniteettiin 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 käyttäville lapsille tai aikuisille, 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 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 sokisssa, 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. 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 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
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 kouristuskohtauksia.

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 hoitojaksoja 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 tromboooseja, mukaan lukien laskimotromboembolioita. Tämän vuoksi kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai joilla on 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. Yhdistelmähoidossa 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 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 antikolinergihoitoa, kuten neuromuskulaarisia salpaajia (esim. pankuronia). Tämä akuutti myopatia on tyypiltään yleistynyt; se voi kohdistua silmä- tai hengityslihaksiin ja johtaa jopa neliraajahalvaukseen. Kreatiinikinaasiarvot 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 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 metyyliprenisoloninatriumsukkinaattia 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.

<u>*Pediatriset potilaat*</u> *- Solu-Medrol 500 mg ja 1 g injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten*
Pediatrisilla potilailla bentsyylialkoholiin (säilytysaine) on yhdistetty vakavia haittatapahtumia, mukaan lukien gasping-oireyhtymä ja kuolema. Vaikka tämän valmisteen (vahvuudet 500 mg ja 1 g) tavalliset terapeuttiset annokset sisältävät huomattavasti vähemmän bentsyylialkoholia kuin ne annokset, joiden yhteydessä on raportoitu gasping-oireyhtymää, ei pienintä mahdollisesti toksista bentsyylialkoholiannosta tunneta. Bentsyylialkoholitoksisuuden riski riippuu annoksesta ja maksan kyvystä tehdä bentsyylialkoholi myrkyttömäksi. Keskoset ja alipainoiset vastasyntyneet saattavat olla herkempiä bentsyylialkoholin toksisuudelle.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyyliprednisoloni on sytokromi P450 -entsyymin substraatti, joka metaboloituu pääasiassa CYP3A4 -entsyymin 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 indusoijat: 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.

Taulukko 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.
Antibiootti, tuberkuloosilääke - rifampisiini	CYP3A4:n indusoija
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 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

Lääkeaineen luokka tai tyyppi **- lääkeaine tai muu aine**	**Yhteisvaikutus/Vaikutus**
	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-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.
Aromataasientsyymin estäjät - aminoglutetimidi	Aminoglutetimidi-indusoitu adrenaalin esto voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia.
Farmakokinetiikan tehostajat - kobisistaatti	CYP3A4:n estäjät
Kalsiuminestäjät - diltiatseemi	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Ehkäisyvalmisteet (oraaliset) - etinyyliestradioli/ noretisteroni	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
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

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
	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. Myöskin kortikosteroidien ja amfoterisiini B:n, ksanteenin tai beeta-2-agonistien samanaikainen käyttö lisää hypokalemian riskiä.

Yhteensopimattomuus
Jotta vältyttäisiin yhteensopivuus- ja stabiilisuusongelmilta, metyyliprednisoloninatriumsukkinaatti suositellaan annosteltavaksi erillään muista laskimoon annosteltavista lääkeaineista. Lääkeaineita, jotka ovat fysikaalisesti yhteensopimattomia metyyliprednisoloninatrium-sukkinaattiliuoksen 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.

Bentsyylialkoholi voi läpäistä istukan (ks. kohta 4.4).

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 koneiden käyttökykyyn

Kortikosteroidien vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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. Yliherkkyysreaktioita 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 affektiivisia 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

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, hypopituitarismi, 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
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, liikahikoilu, ihon arpijuovat, ihottuma, kutina, urtikaria, akne, ihon hypopigmentaatio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasheikkous, 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 alkalisen 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 predinisolonia voimakkaampi ja se aiheuttaa prednisolonia vähemmän natriumin ja veden retentiota.

Metyyliprednisoloninatriumsukkinaatilla on samanlainen metabolinen ja anti-inflammatorinen vaikutus kuin metyyliprednisolonilla. 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 metyyliprednisolonin ja hydrokortisonin suhteellisen vaikutuksen voimakkuuteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Metyyliprednisolonin farmakokinetiikka on lineaarista eikä riipu antoreitistä.

Imeytyminen
Kun metyyliperdnisoloninatriumsukkinaattia annettiin 40 mg lihakseen 14 terveelle aikuiselle miehelle, keskimääräinen 454 ng/ml:n enimmäispitoisuus plasmassa saavutettiin 1 tunnissa. 12 tunnin kuluttua metyyliprednisolonin pitoisuus plasmassa oli vähentynyt 31,9 ng/ml:aan. Yhtään metyyliprednisolonia ei havaittu plasmassa 18 tuntia sen annon jälkeen. Pitoisuus/aika-kuvaajan alle jäävän alueen pinta-alaan (AUC) perustuva lihakseen annetun metyyliprednisoloninatriumsukkinaatin 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 oraaliliuoksena 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 lihakseen 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-entsyymin 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 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/m^2).

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 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 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 teratogeenisia monille lajeille, kun niitä on annettu ihmisen annosta vastaavia määriä. Eläinten lisääntymistutkimuksissa glukokortikoidien, kuten metyyliprednisolonin, 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, natriumfosfaatti, natriumhydroksidi.
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi. Vahvuudet 500 mg ja 1 g sisältävät myös

bentsyylialkoholia.

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 metyyliprednisolonin 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 Kestoaika

125 mg: 2 vuotta.
250 mg, 500 mg ja 1g: 5 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 12 tuntia alle 25 °C.

6.4 Säilytys

125 mg ja 250 mg Act-O-Vial: Säilytä alle 25 °C.
500 mg ja 1 g: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

125 mg + 2 ml liuotin, 250 mg + 4 ml liuotin (lasinen Act-O-Vial-injektiopullo)

500 mg + 7,8 ml liuotin, 1 g + 15,6 ml liuotin (lasinen injektiopullo)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuosten valmistaminen laskimoinfuusiota varten: Yhdistä ensin steriili Solu-Medrol-kuiva-aine (metyyliprednisoloninatriumsukkinaatti) ja liuotin, kuten yllä 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 glukoosiliuokseen, keittosuolaliuokseen, 5-prosenttiseen glukoosiin 0,45-prosenttisessa tai 0,9-prosenttisessa natriumkloridiliuoksessa. Laimennusliuos säilyy kolme tuntia jos sitä säilytetään 20 – 25 ºC tai 24 tuntia jos sitä säilytetään 2 – 8 ºC.

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.

125 mg ja 250 mg: 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

6397

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.5.1972
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.7.2019