

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DEPO-MEDROL 40 mg/ml injektioneste, suspensio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 40 mg metyyliprednisoloniasetaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natriumkloridi 8,7 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

*Valmisteen kuvaus:* Valkoinen, maitomainen suspensio.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Lihakseen

Pitkäaikaista systeemistä hoitoa vaativiin tiloihin, kuten *umpierityshäiriöihin*, joissa hoitoa ei voida antaa suun kautta: esimerkiksi primaarinen tai sekundaarinen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta (ensisijaislääkkeitä ovat hydrokortisoni tai kortisoni; synteettisiä analogeja voidaan käyttää yhdessä mineralokortikoidien kanssa, jos mahdollista; pikkulapsille mineralokortikoidilisiä on erityisen tärkeä); *reumataudit; kollageenitaudit* (kuten systeeminen lupus erythematosus); *ihosairaudet; allergiset sairaudet*, kuten astma ja yliherkkyysoireet; *silmäsairaudet; maha-suolikanavan sairaudet* (kuten haavainen paksusuolitulehdus); *hengityselinsairaudet; verisairaudet; neoplasmat; turvotustilat*; diureesin tai proteinurian remission aikaansaamiseksi nefroottisessa oireyhtymässä ilman uremiaa ja/tai idiopaattisessa tai lupus erythematosuksesta johtuvassa turvotustilassa; *muut sairaudet* (kuten hermosto- tai sydänlihasoireinen trikiinosis).

##### Nivelonteloon tai pehmytkudokseen (myös niveltä ympäröivään kudokseen ja limapussin sisään) (ks. kohta 4.4)

Artroosisynoviitti; nivelreuma; posttraumaattinen artroosi. Akuutti ja subakuutti bursiitti; akuutti kihtiartriitti; epikondyliitti; akuutti epäspesifinen tenosynoviitti.

##### Leesioihin

Keloidit; paikalliset hypertrofiset, infiltroivat tai tulehtuneet leesiot, kuten punajäkälä (*lichen planus*), psoriaasiläiskät, *granuloma anulare* (rengasgranulooma), *lichen simplex chronicus* (neurodermatiitti), ihopunahukka (*lupus erythematosus discoides*), diabetekseen liittyvä *necrobiosis lipoidica*, pälvikaljuus.

Depo-Medrol voi auttaa myös kystisten kasvainten, kalvojänteiden tai jänteiden (ganglioidien) hoidossa.

##### Peräsuoleen

Haavainen paksusuolitulehdus.

## 4.2 Annostus ja antotapa

**Valmiste ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimonsisäisenä injektiona eikä infuusiona.**

Mahdollisten fysikaalisten yhteensopimattomuuksien vuoksi steriiliä Depo-Medrol-injektionestettä (metyyliprednisoloniasetaatti) ei saa laimentaa eikä sekoittaa muihin liuoksiin.

Parenteraaliset valmisteet tulisi tarkistaa hiukkas- ja värimuutosten varalta silmämääräisesti ennen käyttöä, jos liuos ja sisäpakkaus sen vain mahdollistavat. Ravistettava hyvin ennen käyttöä.

### **Käyttö paikallisen vaikutuksen aikaansaamiseksi**

Depo-Medrol-hoito ei poista tavanomaisten hoitotoimenpiteiden tarvetta. Vaikka Depo-Medrol lievittää oireita, se ei missään tapauksessa paranna tulehduksen syytä eikä vaikuta siihen.

### **Niveleen**

*Nivelreuma ja artroosi.* Niveleen annettava lääkeannos riippuu nivelen koosta ja tilan vaikeusasteesta (4–80 mg = 0,1–2 ml). Kroonisissa tapauksissa injektio voidaan toistaa yhden, viiden tai useamman viikon välein ensimmäisen injektion vaikutuksen mukaan.

Seuraavan taulukon annokset ovat ohjeellisia:

**Taulukko 1: Ohjeelliset annostukset**

<b>Nivelen koko</b>	<b>Esimerkki</b>	<b>Annos</b>
Suuret nivelet	polvet, nilkat, hartiat	20–80 mg (0,5–2 ml)
Keskisuuret nivelet	kyynärpäät, ranteet	10–40 mg (0,25–1 ml)
Pikkunivelet	metakarpofalangeaali-, interfalangeaali-, sternoklavikulaari-, akromioklavikulaarinivelet	4–10 mg (0,1–0,25 ml)

*Injektion anto:* Ennen nivelinjeksiota tulisi perehtyä hoidettavan nivelen anatomiaan. Täydellisen anti-inflammatorisen vaikutuksen saavuttamiseksi on tärkeää, että injektio annetaan nivelonteloon. Käytä samanlaista aseptista tekniikkaa kuin selkäydinpunktiossa. Työnnä 20–24 gaugen steriili neula (kuivassa ruiskussa) nopealla liikkeellä nivelonteloon. Tässä voi käyttää prokaiinia. Varmista, että neula on saavuttanut nivelen aspiroimalla muutama nivelvoidetippa. Pistokohta kussakin nivelessä määräytyy sen mukaan, missä nivelontelo on lähimpänä ihonpintaa ja missä ei juurikaan ole suuria suonia tai hermoja. Kun neula on paikoillaan, irrota aspiraatioruisku ja kiinnitä sen tilalle ruisku, joka sisältää halutun määrän Depo-Medrolia. Varmista, että neula on edelleen nivelontelossa aspiroimalla nivelvoidetta hieman uudestaan. Injektion jälkeen voi injektionesteen sekoittumista nivelvoiteeseen edistää liikuttelemalla niveltä varovasti pari kertaa. Peitä pistokohta pienellä steriilitaitoksella.

Injektion voi antaa polvi-, nilkka-, ranne-, kyynärpää-, olkapää-, sormi-, varvas- ja lonkkaniveeliin. Koska lonkkanivelen saavuttaminen on joskus vaikeaa, on noudatettava varovaisuutta, ettei injektioneula osu lonkan alueen suuriin verisuoniin.

Nivelinjektioon eivät sovellu anatomisesti saavuttamattomissa olevat nivelet, kuten selkärangan nivelet ja sakroiliaalinivelet, joissa ei ole nivelonteloa. Yleisin syy hoidon epäonnistumiseen on se, ettei nivelonteloa saavuteta. Injektiosta niveltä ympäröivään kudokseen on vain vähän tai ei lainkaan hyötyä. Jos onnistuneesta injektioista (varmistettu nivelneste aspiratiolla) huolimatta hoito epäonnistuu, ovat uusintainjektiot yleensä hyödyttömiä.

Paikallinen hoito ei muuta perustaudin kulkua. Siksi potilasta tulisi aina mahdollisuuksien mukaan hoitaa monipuolisesti, esimerkiksi fysioterapian ja ortopedisen korjausleikkauksen avulla. Niveleen annetun kortikosteroidihoidon jälkeen tulisi välttää oireenmukaisesti hoidettujen nivelten yllirasittamista. Muuten nivelen tila voi huonontua, ja steroidihoidosta on ollut enemmän haittaa kuin hyötyä.

Epästabiileja niveliä ei saa hoitaa injektioilla. Toistuvat niveleen annettavat injektiot saattavat joissakin tapauksissa aiheuttaa nivelen epästabiiliutta. Röntgenseurantaa suositellaan valikoiduissa tapauksissa tilan pahenemisen varalta.

Jos potilaalle annetaan ennen Depo-Medrol-injektiota paikallispuudutus, on puudutusaineen tuotetietoihin tutustuttava huolellisesti ja noudatettava kaikkia varotoimia.

*Bursiitti, ganglioniitti, tendiniitti, epikondyliitti.* Tendiniitin ja tenosynoviitin kaltaisten tilojen hoidossa on oltava erityisen huolellinen ihon aseptiikassa ja injisoitava injektioneste mieluummin jännekalvoon kuin itse jänteeseen. Jänne- ja limapussivammojen hoitoon tarvittava annos on hoidettavan tilan mukaan 4–30 mg (0,1–0,75 ml). Uusiutuvisissa kroonisissa tiloissa voidaan tarvita uusintainjektioita.

#### Ihon sisään

*Injektiot paikallisen vaikutuksen saamiseksi dermatologisissa tiloissa.*

Leesio puhdistetaan sopivalla antiseptisellä aineella, esimerkiksi 70-prosenttisellä alkoholilla. Leesion injisoidaan 20–60 mg (0,5–1,5 ml) injektionestettä. Jos leesio on suuri, 20–40 mg:n (0,5–1 ml:n) annokset on ehkä annettava useana paikallisena injektiona.

#### Annostus systeemisen vaikutuksen aikaansaamiseksi

##### Lihakseen

Lihakseen annettava annos määräytyy hoidettavan tilan mukaan. Jos vaikutuksen halutaan kestävän pitkään, viikkoannos saadaan kertomalla suun kautta annettava vuorokausiannos seitsemällä ja antamalla se kertainjektiona lihakseen. Annos määräytyy yksilöllisesti sairauden vaikeusasteen ja potilaan hoitovasteen perusteella. Pikkulapsilla käytetään suositeltua pienempää annostusta, mutta annos määräytyy sairauden vaikeusasteen eikä niinkään iän tai painon mukaan.

*Androgenitaalisyndrooma:* 40 mg:n (1 ml) kertainjektio lihakseen joka toinen viikko saattaa riittää.

*Nivelreuma:* Ylläpito-hoidossa 40–120 mg (1–3 ml) lihakseen viikottain.

*Iholeesiot:* Potilaille, joiden iholeesioiden hoidossa on hyötyä systeemisestä kortikoidihoidosta, 40–120 mg (1–3 ml) metyyliprednisolonasetaattia lihakseen viikon välein 1–4 viikon ajan.

*Akuutti vaikea dermatiitti:* 80–120 mg (2–3 ml) kerta-annoksena saattaa lievittää tilaa 8–12 tunnin kuluessa.

*Krooninen kosketusdermatiitti:* Injektio 5–10 päivän välein saattaa olla tarpeen.

*Seborrooinen dermatiitti:* 80 mg (2 ml) viikossa saattaa riittää tilan hallitsemiseksi.

*Astma:* 80–120 mg:n (2–3 ml) injektio lihakseen saattaa lievittää kohtausta 6–48 tunnissa, ja vaikutus saattaa kestää useista päivistä kahteen viikkoon.

Jos hoidettavaan tilaan liittyy stressin oireita, annosta on suurennettava. Jos tarvitaan nopea maksimaalinen hormonivaikutus, potilaalle annetaan hyvin liukenevaa metyyliprednisoloninatriumsuksinaattia laskimoon.

##### Peräsuoleen

40–120 mg (1–3 ml) Depo-Medrolia retentioperäruiskeena tai jatkuvana tippainfuusiona 3–7 kertaa viikossa vähintään kahden viikon ajan on osoittautunut käyttökelpoiseksi myös joidenkin haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien hoidossa. Monilla tila saadaan hallintaan antamalla 40 mg (1 ml) Depo-Medrolia 30–300 ml:ssa vettä paksusuolen limakalvon tulehtuneisuusasteen mukaan. Muita käyviä hoitokeinoja tulee käyttää tarpeen mukaan.

### 4.3 Vasta-aiheet

Metyyliprednisoloniasetaatti 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
- laskimoon annosteltuna.

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä valmiste on tarkoitettu vain kerta-antoon. Kun tarvittava annos on annettu, on mahdollisesti jäljelle jäänyt injektioneste hävitettävä.

*Seuraavat lisävaroitukset liittyvät parenteraalisiin kortikosteroideihin:*

Kortikosteroidi-injektio nivelonteloon saattaa aiheuttaa sekä systeemisiä että paikallisia vaikutuksia.

Nivelneste on ehdottomasti tutkittava septisen prosessin poissulkemiseksi.

Selvä kivun lisääntyminen ja paikallinen turvotus, nivelen liikkuvuuden rajoittuminen, kuume ja huonovointisuus viittaavat septiseen artriittiin. Jos potilaalla todetaan sepsis, on aloitettava asianmukainen mikrobilääkitys.

Tulehtuneeseen niveleeseen ei pidä injisoida steroideja.

Kortikosteroideja ei pidä injisoida epästabiileihin niveliin.

Aseptinen tekniikka on välttämätön infektioiden ja kontaminaation välttämiseksi.

On otettava huomioon, että lihakseen injisoituna lääke imeytyy elimistöön hitaammin.

#### **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. Akuuteissa infektioiden Depo-Medrolia ei saa antaa nivelonteloon, limapussiin tai jänteeseen paikallisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

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 rokotille 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 kortikosteroideja samanaikaisesti sopivan tuberkuloosilääkityksen kanssa.

Jos kortikosteroideja on annettava potilaalle, jolla on latentti tuberkuloosi tai tuberkuliiniherkkyys, 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 kortikosteroidilisa olisi hyödyllinen todetussa septisessä sokissa, johon liittyy lisämunaisten 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 vasopressoriin riippuvaisesta septisestä sokista kärsivien potilaiden kuolleisuutta.

### **Vaikutukset immuunijärjestelmään**

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

### **Vaikutukset umpieritykseen**

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

Kortikosteroidien farmakologisten annosten pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaisakselin suppressiota (sekundaarista lisämunaaiskuoren vajaatoimintaa). Lisämunaaiskuoren 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 lisämunaisten vajaatoimintaa voi ilmetä, jos glukokortikoidihoito lopetetaan äkillisesti. Lääkeaineen aiheuttama lisämunaaiskuoren vajaatoiminta on pyrittävä minimoimaan pienentämällä annosta asteittain. Tämän tyyppinen suhteellinen vajaatoiminta saattaa jatkua kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi potilaalle on aloitettava hormonihoito uudelleen, jos hänellä on kyseisen hoidon lopettamisjakson aikana stressitilanteita. Steroideihin liittyvä ”vieroitusoireyhtymä”, joka ei ilmeisesti liity lisämunaaiskuoren vajaatoimintaan, voi ilmetä keskeytettäessä glukokortikoidien käyttöä äkillisesti. Tämän oireyhtymän oireita ovat ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, letargia, päänsärky, kuume, nivelkipu, hilseily, lihaskipu, painonlasku ja/tai hypotensio. Näiden vaikutusten on ajateltu johtuvan enemmänkin äkillisistä 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.

Kilpirauhasen liikatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla on metyyliprednisolonista aiheutuva hypokaleemia, voi esiintyä tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta.

Tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta on epäiltävä, jos metyyliprednisolonihoitoa

saavalla potilaalla on lihasheikkouden oireita tai löydöksiä, etenkin jos potilaalla on kilpirauhasen liikatoiminta.

Tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta epäiltäessä on välittömästi aloitettava veren kaliumpitoisuuden seuranta ja annettava asianmukaista hoitoa veren kaliumpitoisuuden palauttamiseksi normaalille tasolle.

### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Kortikosteroidit, 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, vaikkakin 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 ollut kourituskohtauksia.

Kortikosteroideja pitää käyttää varoen, jos potilaalla on myasthenia gravis (katso myös myopatiia koskevat tiedot ”Luusto ja lihasvaikutukset” -kohdassa).

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

### **Vaikutukset silmiin**

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.

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.

Varovaisuutta on noudatettava, kun kortikosteroideja käytetään silmän herpes simplex -infektion yhteydessä, koska sarveiskalvo voi perforoitua.

### **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.

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 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. 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. Varovaisuutta pitää noudattaa myös, jos potilaalla on divertikuliitti, tuore suolianastomoosi tai aktiivinen tai latentti peptinen haava, kun steroideja käytetään yksinään tai täydentävänä hoitona.

### **Vaikutukset maksaan ja sappeen**

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

### **Luusto- ja lihasvaikutukset**

Suurten kortikosteroidiannosten käytön yhteydessä on kuvattu akuuttia myopatiaa. Sitä esiintyy useimmiten potilailla, joilla on häiriöitä neuromuskulaarisessa transmissiossa (esim. myasthenia gravis), ja potilailla, jotka saavat samaan aikaan antikolinergihoidoa, kuten neuromuskulaarisia salpaajia (esim. pankuronia). Tämä akuutti myopatia on tyypiltään yleistynyt, se voi kohdistua silmä- tai hengitysilihaksiin ja johtaa jopa nelirajahalvaukseen. 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 lisäävä ruokavalioon. Kaikki kortikosteroidit lisäävät kalsiumin eritystä.

### **Vammat ja myrkytykset**

Systeemisiä kortikosteroideja ei pidä käyttää traumaattisen aivovaurion hoitoon.

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

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).

Asetyyliisalisyylihappoa (Aspirin) ja ei-steroidaalisia anti-inflammatorisia lääkkeitä (NSAID) pitää käyttää 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. Pitkäaikainen, päivittäinen, annoksiin jaettu glukokortikoidihoito saattaa jarruttaa lapsen kasvua. Siksi tällainen hoito pitää rajoittaa vain vakavimpiin tapauksiin.

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

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa haimatulehdusta lapsille.

### ***Seuraavat lisävarotoimet liittyvät Depo-Medrol-suspensioon:***

Kortikosteroidikiteet tukahduttavat ihon tulehdusreaktioita, mutta ne voivat aiheuttaa myös solujen hajoamista ja fysikaalis-kemiallisia muutoksia sidekudoksen perusaineessa. Siitä seuraa joskus ihon ja/tai ihonalaiskudoksen muutoksia, jotka saattavat aiheuttaa pistokohtaan painaumuksia. Muutoksen voimakkuus riippuu injisoidun kortikosteroidin määrästä. Kudokset uusiutuvat yleensä täydellisesti muutamassa kuukaudessa tai kaikkien kortikosteroidikiteiden imeytyttyä.

Ihon tai ihonalaiskudoksen atrofian ehkäisemiseksi ei suositusannosta pitäisi ylittää. Annos pitäisi jakaa leesioalueelle useina pieninä injektioina, jos se vain on mahdollista.

Kun injektio annetaan nivelonteloon ja lihakseen, pistotekniikan on oltava sellainen, että vältetään injektio tai vuoto ihoon. Injektiota deltoideuslihakseen tulisi välttää, koska se aiheuttaa suuren ihonalaiskudoksen atrofian.



Depo-Medrolin antotavat on kuvailtu kohdassa 4.2; sitä ei saa antaa muulla tavalla. On tärkeää noudattaa asianmukaista tekniikkaa ja varmistua siitä, että lääke päätyy kohteeseensa.

Vakavia haittoja on raportoitu käytettäessä intratekaalista/epiduraalista antotapaa (ks. kohta 4.8). On varmistuttava siitä, ettei injektio osu suoneen.

#### Apuaineet

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Metyyliprednisoloni on sytokromi P450 -entsyymien (CYP) 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 (Taulukko 2).

CYP3A4:n estäjät: CYP3A4:n aktiivisuutta estävät lääkeaineet yleensä vähentävät maksapuhdistumaa ja nostavat CYP3A4:n substraatteina toimivien lääkeaineiden, kuten metyyliiprednisolonin, pitoisuutta veressä. Käytettäessä samanaikaisesti CYP3A4:n estäjää metyyliiprednisolonin annosta voidaan joutua titraamaan steroideihin liittyvän toksisuuden välttämiseksi (Taulukko 2).

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 metyyliiprednisolonin annostuksen lisäämistä toivotun hoitovasteen saavuttamiseksi (Taulukko 2).

CYP3A4:n substraatit: Käytettäessä myös toista CYP3A4:n substraattia tämä voi vaikuttaa metyyliiprednisolonin maksapuhdistumaan, jolloin annostusta on muutettava tämän mukaisesti. On mahdollista, että jommankumman lääkeaineen käyttöön yksinään liittyvien haittatapahtumien todennäköisyys voi lisääntyä yhteiskäytön aikana (Taulukko 2).

Muut kuin CYP3A4-välitteiset vaikutukset: Metyyliiprednisolonin käyttöön liittyvät muut yhteisvaikutukset ja vaikutukset on esitetty jäljempänä olevassa taulukossa 2.

#### **Taulukko 2. Metyyliiprednisolonin ja muiden lääkeaineiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät tärkeät yhteisvaikutukset/vaikutukset**

<b>Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine</b>	<b>Yhteisvaikutus/Vaikutus</b>
Bakteerilääke - isoniatsidi	CYP3A4:n estäjä. Lisäksi metyyliiprednisolonilla on potentiaalinen kiihdyttävä vaikutus isoniatsidin asetylaationopeuteen ja puhdistumaan.
Antibiootti, tuberkuloosilääke - rifampisiini	CYP3A4:n indusoija
Antikoagulantit (oraaliset)	Metyyliiprednisolonin vaikutus suun kautta otettaviin antikoagulantteihin vaihtelee. Antikoagulanttien ja kortikosteroidien samanaikaisessa annossa on raportoitu sekä lisääntyneitä että vähentyneitä antikoagulanttivaikutuksia. Siksi verenhiyytymisarvoja on tarkkailtava, jotta toivottu antikoagulanttivaikutus saataisiin säilytettyä.
Kouristuksia estävät lääkkeet - karbamatsepiini	CYP3A4:n indusoija (ja substraatti)
Kouristuksia estävät lääkkeet	

<b>Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine</b>	<b>Yhteisvaikutus/Vaikutus</b>
- fenobarbitaali - fenytoini	CYP3A4:n indusioijat
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 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset, alaotsikon Luusto ja lihakset alta). 2) Kortikosteroideja käyttävillä potilailla on raportoitu pankuronin ja vekuronin hermo-lihasliitosjohtumisen eston 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-proteasineestäjät	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit) 1) Proteasineestäjät, esim. indinaviiri ja ritonaviiri, voivat suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa. 2) Kortikosteroidit voivat indusoida HIV-proteasineestäjien metaboliaa, mikä voi johtaa plasman pitoisuuksien pienenemiseen.
Farmakokinetiikan tehostajat - kobisistaatti	CYP3A4:n estäjät
Aromataasientsyymiin estäjät - aminoglutetimidit	Aminoglutetimidit-indusioitu adrenaalin esto voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia.
Kalsiumineestäjät - diltiatseemi	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Ehkäisyvalmisteet (oraaliset) - etinyyliestradioli/ noretisteroni	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Greippimehu	CYP3A4:n estäjä
Immuunivastetta vähentävät lääkkeineet - siklosporiini	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti) 1) Kun siklosporiinia ja metyyliiprednisolonia käytetään samanaikaisesti näiden keskinäinen metabolia estyy, jolloin jommankumman tai molempien lääkkeiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta. Siksi haittavaikutukset, joita näillä lääkkeineillä esiintyy yksinään, voivat tulla herkemmin esiin yhteiskäytössä. 2) Metyyliiprednisolonin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on raportoitu kouristuksia.
Immuunivastetta vähentävät lääkkeineet - syklofosfamidi	CYP3A4:n substraatit

<b>Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine</b>	<b>Yhteisvaikutus/Vaikutus</b>
- takrolimuusi	
Makrolidibakteerilääkkeet - klaritromysiini - erytromysiini	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Makrolidibakteerilääkkeet - troleandomysiini	CYP3A4:n estäjä
Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID) - Aspirin (asetyyლისალისილიჰაპო) suurina annoksina	1) Kun kortikosteroideja käytetään ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, gastrointestinaalisten verenvuotojen ja haavaumien riski voi kasvaa. 2) Metyylijprednisoloni voi lisätä suurina annoksina käytetyn asetyyლისალისილიჰაპონ puhdistumaa, mikä voi johtaa seerumin salisylaattipitoisuuden pienenemiseen. Metyylijprednisolonihoidon 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.

#### 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. Kortikosteroidien annon raskaana oleville naisille ei kuitenkaan ole todettu aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia. Koska metyylijprednisoloniasetaatilla ei ole tehty riittäviä lisääntymistutkimuksia ihmisellä, tätä lääkevalmistetta pitää käyttää raskauden aikana vain huolellisen äitiin ja sikiöön kohdistuvan hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

Kortikosteroidit läpäisevät 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 kortikosteroidiannoksia raskausaikana, tulisi tarkkailla huolellisesti ja heidät olisi tutkittava lisämunuaisen vajaatoiminnan poissulkemiseksi, vaikka lisämunuaisen vajaatoiminta on harvinaista lapsilla, jotka ovat altistuneet kohdussaoloaikana kortikosteroideille.

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

Kortikosteroidien vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

##### **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 Depo-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 kriisejä, kouristuksia, patologisia ja selkärangan kompressiomurtumia, peptistä haavaa (joka voi perforoitua tai vuotaa verta), jännerepeämää, psyykkisiä ja psykoottisia häiriöitä, Cushingin tautia muistuttavia tiloja, heikentynyttä glukoosin sietokykyä, steroideihin liittyvää vieroitusoireyhtymää, hypertensiota, myopatiaa, silmänsisäisen paineen nousua, kaihia, ihottumaa, nesteretenttiota, 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.

Haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa 3 elinjärjestelmittäin. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei tunneta.

**Taulukko 3: Haittavaikutukset elinjärjestelmien mukaisesti luokiteltuina**

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Haittavaikutukset Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<i>Infektiot</i>	Opportunistinen infektio, infektio, peritoniitti <sup>#</sup> , infektiot antopaikassa
<i>Veri ja imukudos</i>	Leukosytoosi
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Lääkeyliherkkyysoireet, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
<i>Umpieritys</i>	Cushingin tautia muistuttava tila, hypotalamus-aivolisäkelisämunaaisakselin suppressio, steroideihin liittyvä vieroitusoireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	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)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Affektiiviset häiriöt (mukaan lukien masentuneisuus, euforinen mieliala, mielialan vaihtelut, psyykinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset), psykoottiset häiriöt (mukaan lukien mania, harhaluulot, hallusinaatiot ja skitsofrenia), mielenterveyden häiriö, persoonallisuuden muutos, sekavuustila ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut, epänormaali käytös, unettomuus, ärtyvyys
<i>Hermosto</i>	Epiduraalinen lipomatoosi, kallonsisäisen paineen kohoaminen (johon liittyy papilledeema [hyvälaatuinen kallonsisäisen paineen nousu]), kouristuskohtaukset, amnesia, kognitiivinen häiriö, heitehuimaus, päänsärky

<b>Silmät</b>	Korioretinopatia, sokeutuminen <sup>†</sup> , kaihi, glaukooma, silmien ulospullistuminen, näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Kiertohuimaus
<b>Sydän</b>	Kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta (sille alttiilla potilailla)
<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, maksaentsyymipitoisuuksien nousu (esim. suurentuneet alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvot)
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Angioedeema, hirsutismi, petekia, mustelmat, ihon atrofia, eryteema, liikahikoilu, ihon arpijuovat, ihottuma, kutina, urtikaria, akne, ihon hyperpigmentaatio, ihon hypopigmentaatio
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Lihasteikkous, lihaskipu, myopatia, lihasatrofia, osteoporoosi, osteonekroosi, patologiset murtumat, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, kasvun hidastuminen, injektion jälkeinen kipu (nivelensisäisten injektioiden, perinivel- ja jännetuppi-injektioiden jälkeen)*
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Feokromosytoomaan liittyvä kriisi, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Kuukautiskierron epäsäännöllisyys
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Steriili abskessi, 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 fosfaatin arvot, veren urean lisääntyminen, ihotestireaktioiden heikkeneminen*
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	Selkärangan kompressiomurtuma, jännerepeämä

<sup>†</sup> Harvoja sokeutumistapauksia, jotka liittyvät kasvojen ja pään alueen intralesionaaliseen hoitoon.

\* Ei MedDRAn mukainen termi.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

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.

Metyylijprednisoloni voidaan dialysoida.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** metyylijprednisoloni, **ATC-koodi:** H02AB04

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Depo-Medrol injektionesteen farmakokinetiikkaa on määritetty yhdessä in-house-tutkimuksessa, jossa 8 vapaaehtoiselle tutkittavalle annettiin 40 mg:n kerta-annos lihakseen. Keskimääräinen enimmäispitoisuus plasmassa oli  $14,8 \pm 8,6$  ng/ml, keskimääräinen aika enimmäispitoisuuden saavuttamiseen oli  $7,25 \pm 1,04$  tuntia ja keskimääräinen AUC oli  $1354,2 \pm 424,1$  ng/ml  $\times$  h (päivät 1–21).

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

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

#### Eliminaatio

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella ei todettu odottamattomia vaaroja. Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa todetut toksisuudet ovat sellaisia, joita on odotettavissa eksogeenisille lisämunaaiskuoren steroideille tapahtuvan jatkuvan altistuksen jälkeen.

#### Karsinogeenisuus

Metyylijprednisolonia 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 tyypillisiä kliinisiä annoksia pienemmillä annoksilla (mg/m<sup>2</sup>).

#### Mutageenisuus

Metyylyprednisolonin genotoksisuutta ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu.

Metyylyprednisolonisulfonaatilla, joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyylyprednisoloni, 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). Metyylyprednisolonisuleptanaatti ei aiheuttanut ohjelmoimatonta DNA-synteesiä rotan primaarimaksasoluissa annoksilla 5–1 000 mikrog/ml. Katsaus julkaistusta aineistosta viittaa lisäksi siihen, että prednisolonin farnesylaatilla (PNF), joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyylyprednisoloni, 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 lisäsurauhasen 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 metyylyprednisolonin, on osoitettu lisäävän epämuodostumia (suulakihalkiota, luuston epämuodostumia), alkio- ja sikiökuolleisuutta (esim. lisääntyneet resorptiot) ja sikiön kasvun hidastumista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Makrogoli 3350

Natriumkloridi

Myristyyli- $\gamma$ -pikoliinikloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Mahdollisten fysikaalisten yhteensopimattomuuksien vuoksi steriiliä Depo-Medrol-injektionestettä (metyylyprednisoloniasetaatti) ei saa laimentaa eikä sekoittaa muihin liuoksiin.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Lasinen injektiopullo: 1 ml ja 2 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

4491

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.2.1967*  
*Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007*

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.10.2024