

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MEDROL 4 mg tabletti  
MEDROL 16 mg tabletti  
MEDROL 32 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 4 mg, 16 mg tai 32 mg metyyliprednisolonia.

Apuaineet, joiden vaikutukset tunnetaan: Laktoosimonohydraatti, sakkaroosi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

### Valmisteiden kuvaukset

*4 mg tabletti:* Valkoinen, puolikupera, soikea tabletti, joka on toiselta puolelta ristiurteinen ja jonka toisella puolella on merkintä ”MEDROL 4”. Koko 7,8 x 5,6 mm.

*16 mg tabletti:* Valkoinen, kupera, soikea tabletti, joka on toiselta puolelta ristiurteinen ja jonka toisella puolella on merkintä ”MEDROL 16”. Koko 10,1 x 7,2 mm.

*32 mg tabletti:* Valkoinen, soikea, ristiurteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Upjohn 176”. Koko 12,2 x 8,7 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kortikoidihoitoon reagoivat tilat:

*Umpierityssairaudet* (esim. primaarinen ja sekundaarinen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta); *reumasairaudet*; *kollageenisairaudet* (esim. LED); *ihosairaudet*; *allergiset tilat* (esim. astma ja yliherkkyysoireet); *silmäsairaudet*; *maha-suolikanavan sairaudet* (esim. haavainen paksusuolitulehdus); *hengityselinsairaudet*; *verisairaudet*; *neoplasmat* (esim. leukemiat, aikuisiän lymfooma, lasten akuutti leukemia); *turvotus*; *hermoston sairaudet* (esim. pesäkekovettumataudin akuutit pahenemisvaiheet); *aivokasvaimen aiheuttama turvotus*; *elinsiirrot* (immunosuppressio munuaisen siirtoleikkauksen yhteydessä).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aloitusannos on 4–48 mg vuorokaudessa hoidettavan tilan mukaan. Suurten annosten käyttö saattaa olla kliinisesti aiheellista esimerkiksi aivoedeeman (200–1 000 mg/vrk) hoidossa, syövän kemoterapiassa (100 mg/vrk), elinsiirtojen yhteydessä (enintään 7 mg/kg/vrk) ja pesäkekovettumataudin hoidossa. Pesäkekovettumataudin akuutin pahenemisvaiheen hoidossa metyyliprednisolonin oraaliset annokset 500 mg/vrk 5 päivän ajan tai 1000 mg/vrk 3 päivän ajan on todettu tehokkaiksi. Pitkäaikaista lääkitystä ei tulisi lopettaa yhtäkkiä, vaan annostusta tulisi pienentää vähitellen. Ylläpitoannostus sovitetaan pienimmäksi mahdolliseksi annostukseksi, jolla kliininen hoitovaste saavutetaan ja säilytetään. On syytä korostaa, että tarvittava annostus vaihtelee ja on sovitettava yksilöllisesti hoidettavan sairauden ja potilaan reaktion mukaan.

*Vuoropäivähoito:* Vuoropäivähoidossa annetaan kortikoidin tavallinen vuorokausiannos kaksinkertaisena joka toinen aamu. Tällä pyritään saavuttamaan kortikoidien edulliset vaikutukset farmakologisia annoksia pitkäaikaisesti tarvitsevalla potilaalla ja samalla minimoimaan tietyt haittavaikutukset, kuten aivolisäkkeen ja lisämunuaisten vajaatoiminta, Cushingin oireyhtymä, kortikoidien vieroitusoireet ja lapsilla kasvun estyminen.

*Medrol 4 mg / 21 tablettia:* Esimerkiksi astman ja nivelreuman akuuttien pahenemisvaiheiden hoidossa on suositeltavinta antaa lääke kerran vuorokaudessa seuraavan pakkaukseen painetun annostuskaavion mukaan: 1. päivänä 6 tablettia, 2. päivänä 5 tablettia, 3. päivänä 4 tablettia, 4. päivänä 3 tablettia, 5. päivänä 2 tablettia ja 6. päivänä 1 tabletti.

### 4.3 Vasta-aiheet

Medrol-tabletit ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on

- systeemisiä sieni-infektioita
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 kuolemaan johtavia. Suurten kortikosteroidiannosten käyttö lisää tulehduksellisten komplikaatioiden esiintymistiheyttä.

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

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

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

Kortikosteroidien merkitys septisessä sokissa on ollut kiistanalainen, ja ensimmäisissä tutkimuksissa onkin raportoitu sekä suotuisia että haitallisia vaikutuksia. Myöhemmin on ehdotettu, että kortikosteroidilisä olisi hyödyllinen septisessä sokissa, johon liittyy lisämunuaisten vajaatoiminta. Niiden rutiinikäyttöä septisessä sokissa ei kuitenkaan suositella. Systemaattinen katsaus ei tukenut suurilla kortikosteroidiannoksilla annetun lyhytaikaisen hoitokuurin käyttöä. Meta-analyysit ja katsaus kuitenkin esittävät, että pidemmät hoitokuurit (5–11 vuorokautta) matalilla kortikosteroidiannoksilla

voivat vähentää kuolleisuutta etenkin niillä potilailla, joilla on vasopressoririippuvainen septinen sokki.

### Immuunijärjestelmä

Allergisia reaktioita (esim. angioedeemaa) saattaa esiintyä.

Koska joillakin kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla on joskus harvoin ilmennyt ihoreaktioita ja anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, ennen kortikosteroidin antoa on huolehdittava asianmukaisista varoitoimenpiteistä etenkin sellaisille potilaille, joilla on todettu jokin lääkeaineallergia. Systemisten kortikosteroidien käyttöön liittyvien vakavien yliherkkyyksireaktioiden esiintyminen on hyvin harvinaista.

Tämä lääkevalmiste sisältää lehmänmaidosta tuotettua laktoosia. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan tiedetään tai epäillään olevan yliherkkä lehmänmaidolle tai sen ainesosille tai muille maitotuotteille, sillä tämä lääkevalmiste voi sisältää maidon ainesosien jäämiä.

### Umpieritys

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

Kortikosteroidien farmakologisten annosten pitkäaikainen anto voi aiheuttaa hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin suppressiota (sekundaarista lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa). Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan aste ja kesto vaihtelevat potilaskohtaisesti ja niihin vaikuttavat annos, annostelutiheys, antojankohda ja glukokortikoidihoidon pituus. Tätä vaikutusta voidaan minimoida käyttämällä vuoropäivähoitoa (ks. kohta 4.2).

Lisäksi kuolemaan johtavaa akuuttia lisämunuaissten 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 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.

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

Tyreotoksista hypokaleemista jaksoittaista halvausta on epäiltävä, jos metyyliprednisolonihoidoa 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 häirtävaikutuksia (ks. kohta 4.8). 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.

### Hermosto

Kortikosteroideja on käytettävä varoen, jos potilaalla on kourituskohtauksia.

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

Vaikka kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että kortikosteroidit nopeuttavat oireiden häviämistä multipeliskleroosin akuutissa pahenemisvaiheessa, ne eivät osoita, että kortikosteroidit vaikuttavat taudin lopputulokseen tai sairauden luonnolliseen kulkuun. Tutkimukset ovat osoittaneet, että suhteellisen suuret kortikosteroidiannokset ovat tarpeen merkittävien tulosten saamiseksi (ks. kohta 4.2).

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

### Silmät

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.

### Sydän

Käytettäessä suuria glukokortikoidiannoksia ja pitkiä hoitajaksoja glukokortikoidien aiheuttamat kardiovaskulaariset häirtävaikutukset, 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.

#### Verisuonisto

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 on käytettävä varoen, jos potilaalla on korkea verenpaine.

#### Ruoansulatuskanava

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 kasvaa.

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

#### Maksa ja sappi

Maksan ja sapen häiriöitä on raportoitu harvoin ja suurimmassa osassa tapauksia ne korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi potilaan asianmukainen seuranta on tarpeen.

#### Luusto ja lihakset

Suuria kortikosteroidiannoksia käytettäessä on raportoitu akuuttia myopatiaa. Eniten tapauksia on ilmennyt potilailla, joilla on hermo-lihasjohtumiseen liittyviä ongelmia (esim. myasthenia gravis) tai jotka saavat samanaikaista antikolinergihoitoa, kuten hermo-lihasjohtumista lamaavia lääkkeitä (esim. pankuronia). Yleistynyt akuutti myopatia voi vaikuttaa silmä- ja hengityselinlihaksiin ja johtaa tetrapareesiin. Kreatiiniinaasiarvot voivat kohota. Kortikosteroidien lopettamisen jälkeen kliininen paraneminen tai toipuminen voi kestää viikkoja tai vuosia.

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

#### Munuaiset ja virtsatie

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

Kortikosteroideja pitäisi 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 metyyliprednisoloninatriumsukkinaattia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tämän syy-yhteyttä metyyliprednisoloninatriumsukkinaattihoitoon ei ole osoitettu.

### Muut varoitukset

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.

Tilan kontrolloimiseksi käytettävän kortikosteroidiannoksen tulee olla mahdollisimman pieni. Kun annosta voidaan ryhtyä pienentämään, on se tehtävä asteittain.

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

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

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

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

### Pediatriset potilaat

Pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavien imeväisten/lasten kasvua ja kehitystä on seurattava tarkoin.

Kasvu saattaa estyä lapsilla, jotka saavat glukokortikoideja pitkään päivittäin jaettuina annoksina. Siksi tällainen hoito tulisi rajoittaa vain akuuteimpiin tapauksiin. Tämä haittavaikutus pystytään yleensä välttämään tai ainakin minimoimaan vuoropäivähoidolla (ks. kohta 4.2).

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

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa haimatulehdusta lapsille.

Medrol-tabletit sisältävät *laktoosimonohydraattia* (4 mg tabletti: 80 mg; 16 mg tabletti: 159 mg; 32 mg tabletti: 318 mg). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Medrol-tabletit sisältävät myös *sakkarosia*. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarosii-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

Metyyliprednisoloni on sytokromi P450 -entsyymien substraatti, joka metaboloituu pääasiassa CYP3A4 -entsyymien avulla. CYP3A4 on aikuisten 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 metyyliiprednisolonin, pitoisuutta veressä. Käytettäessä myös CYP3A4:n estäjää metyyliiprednisolonin 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 indusoijin samanaikainen käyttö voi vaatia metyyliiprednisolonin annostuksen lisäämistä toivotun hoitovasteen saavuttamiseksi.

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.

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

Taulukossa 1 on kuvattu metyyliiprednisolonin käyttöön liittyvät yleisimmät ja/tai kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset tai vaikutukset.

#### Taulukko 1. Metyyliiprednisolonin ja muiden lääkeaineiden/aineiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät tärkeät yhteisvaikutukset/vaikutukset

Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
Bakteerilääkkeet -isoniatsidi	CYP3A4 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 verenhyytymisarvoja on tarkkailtava, jotta toivottu antikoagulanttivaikutus saataisiin säilytettyä.
Kouristuksia estävät lääkkeet - karbamatsepiini	CYP3A4:n indusoija (ja substraatti)
Kouristuksia estävät lääkkeet - fenobarbitaali - fenytoiini	CYP3A4:n indusoija
Antikolinergit - hermo-lihasjohtumista lammaavat aineet	Kortikosteroidit voivat muuttaa antikolinergien vaikutusta. 1) Akuuttia myopatiaa on raportoitu, kun samanaikaisesti on käytetty suuria annoksia kortikosteroideja ja antikolinergeja, kuten

<b>Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine</b>	<b>Yhteisvaikutus/Vaikutus</b>
	hermo-lihasjohtumisen lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4, Luusto ja lihakset). 2) Kortikosteroideja käyttävillä potilailla on raportoitu pankuronin ja vekuronin hermo-lihasliitosjohtumisen antagonismia. Tämä yhteisvaikutus on odotettavissa, kun käytetään mitä tahansa kilpailevasti hermo-lihasjohtumista lamaavaa ainetta.
Antikoliiniesteraasit	Steroidit voivat vähentää antikoliiniesteraasien vaikutusta myasthenia gravis -tapauksissa.
Diabeteslääkkeet	Koska kortikosteroidit voivat nostaa veren sokeripitoisuutta, annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Pahoinvointilääkkeet - aprepitantti - fosaprepitantti	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Sienilääkkeet - itrakonatsoli - ketokonatsoli	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Viruslääkkeet - HIV-proteasainestäjät	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit) 1) Proteasainestäjät, esim. indinaviiri ja ritonaviiri, voivat suurentaa kortikosteroidien pitoisuutta plasmassa. 2) Kortikosteroidit voivat kiihdyttää HIV-proteasainestäjien metaboliaa, mikä voi johtaa plasman pitoisuuksien pienenemiseen.
Farmakokinetiikan tehostajat - kobisistaatti	CYP3A4:n estäjät
Aromataasientsyymien estäjät - aminoglutetimidit	Aminoglutetimidit-indusoitu lisämunuaisen esto voi pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia
Kalsiuminestäjät - diltiatseemi	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Ehkäisyvalmisteet (oraaliset) - etinyyliestradioli/ noretisteroni	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti)
Greippimehu	CYP3A4:n estäjä
Immuunivastetta vähentävät lääkkeet - siklosporiini	CYP3A4:n estäjä (ja substraatti) 1) Kun siklosporiinia ja metyyliprednisolonia käytetään samanaikaisesti näiden keskinäinen metabolia estyy, jolloin jommankumman tai molempien lääkkeiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta. Siksi haittavaikutukset, joita näillä lääkkeillä esiintyy yksinään, voivat tulla herkemmin esiin yhteiskäytössä. 2) Metyyliprednisolonin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on raportoitu kouristuksia.
Immuunivastetta vähentävät lääkkeet - syklofosfamidi - takrolimuusi	CYP3A4:n substraatit
Makrolidibakteerilääkkeet - klaritromysiini - erytromysiini	CYP3A4:n estäjät (ja substraatit)
Makrolidibakteerilääkkeet - troleandomysiini	CYP3A4:n estäjä



Lääkeaineen luokka tai tyyppi - lääkeaine tai muu aine	Yhteisvaikutus/Vaikutus
Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet - Aspirin (asetyyliisalisyylihappo) suurina annoksina	1) Kun kortikosteroideja käytetään ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, gastrointestinaalisten verenvuotojen ja haavaumien riski voi kasvaa. 2) Metyylijprednisoloni voi lisätä suurina annoksina käytetyn asetyyliisalisyylihapon puhdistumaa, mikä voi johtaa seerumin salisyalaattipitoisuuden pienenemiseen. Metyylijprednisolonihoidon keskeyttäminen voi johtaa seerumin salisyalaattipitoisuuden kasvuun, mikä saattaa lisätä salisyalaattitoksisuuden riskiä.
Kaliumia kuluttavat lääkkeineet	Kun kortikosteroideja annetaan samanaikaisesti kaliumia kuluttavien aineiden (kuten diureetit) kanssa, on potilaita seurattava tarkasti hypokalemian kehittymisen vuoksi. Myös kortikosteroidien ja amfoterisiini B:n, ksanteenin tai beeta-2- agonistien samanaikainen käyttö lisää hypokalemian riskiä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisyys

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

##### Raskaus

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että kun tiineelle naaraalle annetaan suuria kortikosteroidimääriä, sikiön epämuodostumariski saattaa suurentua. Kuitenkaan kortikosteroidit eivät näyttäisi aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, kun niitä annetaan raskaana oleville naisille.

Koska metyylijprednisolonilla ei ole tehty riittäviä lisääntymistutkimuksia ihmisellä, tätä lääkevalmistetta pitää käyttää raskauden aikana vain huolellisen äitiin ja sikiöön kohdistuvan hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen.

Jotkin kortikosteroidit läpäisevät istukan helposti. Yhdessä retrospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin kortikosteroideja saavien äitien lapsilla lisääntynyttä alhaista syntymäpainoa. Alhaisen syntymäpainon riski ihmisellä näyttää olevan annosriippuvainen ja riskiä voidaan pienentää alentamalla kortikosteroidiannoksia. Suurille kortikosteroidiannoksille raskauden aikana altistuneita lapsia on seurattava tarkoin ja arvioitava lisämunuaisen vajaatoiminnan mahdollisuus, vaikka lisämunuaisen vajaatoiminta on harvinaista lapsilla, jotka ovat altistuneet kohdussa oloaikana kortikosteroideille.

Kortikosteroidien vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

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

##### Imetys

Kortikosteroidit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ihmisen rintamaitoon erittyneet kortikosteroidit voivat estää rintaruokittujen 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 huimaus, kierto- ja näköhäiriöt ja väsymys ovat mahdollisia kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos näitä ilmenee, potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Haittavaikutukset Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<i>Infektiot</i>	Opportunistinen infektio, infektio, peritoniitti <sup>†</sup>
<i>Veri ja imukudos</i>	Leukosytoosi
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Lääkeyliherkkyysreaktiot, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
<i>Umpieritys</i>	Cushingin tautia muistuttava tila, hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin suppressio, steroidien vieroitusoireyhtymä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Metabolinen asidoosi, natriumretentio, nesteretentio, hypokaleeminen alkaloosi, dyslipidemia, heikentynyt glukoosin sietokyky, insuliinin (tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) tarpeen lisääntyminen diabeetikolla, lipomatoosi, ruokahalun lisääntyminen (mikä voi johtaa painon nousuun)
<i>Psykkiset häiriöt</i>	Affektiiviset häiriöt (mukaan lukien masentunut tai euforinen mieliala, mielialan horjuvuus, psyykinen riippuvuus, itsemurha-ajatukset), psykoottiset häiriöt (mukaan lukien mania, harhaluulot, hallusinaatiot ja skitsofrenia), psykoottinen käytös, mielenterveyden häiriöt, 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
<i>Silmät</i>	Korioretinopatia, kaihi, glaukooma, silmien ulospullistuminen, näön hämärtäminen (ks. kohta 4.4)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Kiertohuimaus
<i>Sydän</i>	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta sille alttiilla potilailla
<i>Verisuonisto</i>	Tromboottiset tapahtumat, hypertensio, hypotensio, punoitus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Keuhkoembolia, hikka
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Peptinen haava, joka voi perforoitua ja vuotaa verta, suolen perforaatio, mahalaukun verenvuoto, haimatulehdus, haavainen ruokatorvitulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsan turpoaminen, vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi
<i>Maksa ja sappi</i>	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu (esim. suurentuneet alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvot)
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Angioedeema, hirsutismi, petekia, mustelmat, ihon atrofia, eryteema, liukahikoilu, ihon arpijuovat, ihottuma, kutina, urtikaria, akne
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihashyökkös, lihaskipu, myopatia, lihasatrofia, osteoporoosi, osteonekroosi, patologiset murtumat, neuropaattinen artropatia, nivelkipu, kasvun hidastuminen
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Feokromosytoomaan liittyvä kriisi, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4)
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Kuukautiskierron epäsäännöllisyys
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Huonontunut haavojen paraneminen, perifeerinen edeema, väsymys, huonovointisuus

<b>Tutkimukset</b>	Kohonnut silmänpaine, heikentynyt hiilihyaattitoleranssi, kaliumin määrän lasku veressä, kalsiumin määrän lisääntyminen virtsassa, suurentuneet veren alkalisen fosfataasin arvot, ureapitoisuuden lisääntyminen veressä, ihotestireaktioiden heikkeneminen*
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	Selkärangan kompressiomurtuma, jännerepeämä

\* Ei MedDRAn mukainen termi

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

Reumapotilailla voi ilmetä ns. keskeytysoireyhtymä hoitoa lopetettaessa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidi, ATC-koodi: H02AB04

Metyyliprednisoloni on voimakas anti-inflammatorinen steroidi. Sen anti-inflammatorinen vaikutus on prednisolonia voimakkaampi ja se aiheuttaa prednisolonia vähemmän natriumin ja veden retentiota. Metyyliprednisolonin suhteellisen vaikutuksen voimakkuus on vähintään 4-kertainen hydrokortisoniin verrattuna.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Metyyliprednisolonin farmakokinetiikka on lineaarista eikä riipu antoreitistä.

#### Imeytyminen

Metyyliprednisoloni imeytyy nopeasti, ja oraalisen annon jälkeen enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan kaikilla annoksilla noin 1,5–2,3 tunnissa normaaleilla terveillä aikuisilla.

Metyyliprednisolonin absoluuttinen biologinen hyötysuosuus normaaleilla terveillä henkilöillä on yleensä suuri (82–89 %) oraalisen annon jälkeen.

#### Jakautuminen

Metyyliprednisoloni jakautuu laajasti kudoksiin, läpäisee veri-aivoesteen ja erittyy äidinmaitoon. Sen

ilmeinen jakautumistilavuus on 1,4 l/kg. Metyyiliprednisoloni sitoutuu ihmisillä plasman proteiineihin noin 77 %.

Biologinen vaikutus (hypofyysin estäminen) kestää noin 1 ½ vuorokautta, mitä pidetään lyhyenä.

#### Biotransformaatio

Ihmisellä metyyiliprednisoloni metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista merkittävimmät ovat 20-alfa-hydroksimetyyiliprednisoloni ja 20-beeta-hydroksimetyyiliprednisoloni. Metabolia maksassa tapahtuu pääasiassa CYP3A4-entsyymin avulla. Ks. CYP3A4-välitteiseen metaboliaan liittyvät yhteisvaikutukset kohdasta 4.5.

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

#### Eliminaatio

Metyyiliprednisolonin 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**

Nonkliininen tietokanta yhdessä kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä haittavaikutus seurannasta saatujen tietojen kanssa tukevat metyyiliprednisolonitablettien käyttöä voimakkaana anti-inflammatorisena aineena lyhytaikaisessa käytössä tulehduksellisten sairauksien hoidossa.

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta hiirillä, rotilla, kaneilla ja koirilla koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella ei todettu odottamattomia vaaroja, kun lääke annettiin laskimoon, intraperitoneaalisesti, ihon alle, lihakseen ja suun kautta. Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa todetut toksisuudet ovat sellaisia, joita on odotettavissa eksogeenisille lisämunuaiskuoren steroideille tapahtuvan jatkuvan altistuksen jälkeen.

#### Karsinogeenisyys

Metyyiliprednisolonia 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>).

#### Mutageenisyys

Metyyiliprednisolonin genotoksisuutta ei ole vaatimusten mukaisesti arvioitu. Metyyiliprednisolonisulfonaatilla, joka on rakenteellisesti samanlainen kuin metyyiliprednisoloni, ei kuitenkaan ollut mutageenista vaikutusta metabolisesti aktivoituna tai ilman aktivaatiota *Salmonella typhimurium* -kantoihin (250–2 000 mikrog/malja). Mutageenista vaikutusta ei ilmennyt myöskään nisäkäsosolujen geenimutaatiotutkimuksessa, jossa käytettiin kiinanhamsterin munasarjasoluja (2 000–10 000 mikrog/ml). Metyyiliprednisolonisuleptanaatti 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 metyyiliprednisoloni, ei ollut mutageenista vaikutusta metabolisesti aktivoituna tai ilman aktivaatiota *Salmonella typhimurium*- eikä *Escherichia coli* -kantoihin (312–5 000 mikrog/malja). Kiinanhamsterin fibroblastisolulinjassa PNF tuotti lievän nousun kromosomipoikkeamien esiintyvyydessä korkeimmalla testatulla pitoisuudella (metabolisesti aktivoituna, 1 500 mikrog/ml).

### Lisääntymistoksisuus

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Sakkarosi  
Maissitärkkelys  
Kalsiumstearaatti  
Nestemäinen parafiini (vain 16 mg ja 32 mg tabletit)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 mg ja 16 mg: 3 vuotta.  
32 mg: 5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

4 mg ja 16 mg: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
32 mg: Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

*4 mg tabletti:* PVC-läpipainopakkaus: 21 tablettia. HDPE-muovipurkki, jossa on lapsiturvallinen korkki: 30 ja 100 tablettia.  
*16 mg tabletti:* HDPE-muovipurkki, jossa on lapsiturvallinen korkki: 50 tablettia.  
*32 mg tabletti:* HDPE-muovipurkki, jossa on lapsiturvallinen korkki tai lasipurkki: 20 tablettia.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

*4 mg tabletti: 4493*  
*16 mg tabletti: 7363*  
*32 mg tabletti: 9288*

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

### 4 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.2.1967  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

### 16 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.1976  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

### 32 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.6.1986  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.10.2024