

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

DEPO-MEDROL, 40 mg/ml süstesuspensioon

### **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks viaal või süstel sisaldab metüülprednisoloonatsetaati 40 mg/ml.

INN. *Methylprednisolonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### **3. RAVIMVORM**

Süstesuspensioon.

Valge suspensioon.

### **4. KLIINILISED ANDMED**

#### **4.1 Näidustused**

Intramuskulaarne: põletikuvastast ja immunosupressiivset ravi vajavate haiguste (reumaatilised jt autoimmuunsete protsessidega seotud haigused, nefrootiline sündroom, äge leukeemia, allergilised reaktsioonid, sh astma) sümptomaatiline ravi.

Intra- ja periartikulaarne, intrabursaalne ja intrasünoviaalne: reumatoidartriit, osteoartroos, pehmete kudede põletikulised haigused (bursiit, sünoviit, periartriit, epikondüliit jt).

Intralesionaalne: armkude, lamelihhen, psoriaatilised naastud. Rõngasgranuloom. Krooniline lihtliihen (neurodermatiit). Diskoidne erütematoosne luupus. Diabeetikute *Necrobiosis lipoidica*. Areaatlopeetsia. Lokaliseerunud hüpertroofilised, infiltreerunud, põletikulised kahjustused.

Rektaalne: haavandiline koliit.

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Võimalike füüsikaliste kokkusobimatuste tõttu ei tohi Depo-Medroli steriilset vesisuspensiooni (metüülprednisoloonatsetaati) lahjendada või segada teiste lahustega. Parenteraalseid suspensioone tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida igasuguste võõrosakeste ja värvikaotuse suhtes, kui ravim ja anum seda võimaldavad.

#### **Manustamine paikse toime saamiseks**

Ravi Depo-Medroliga ei kõrvalda vajadust tavaliselt kasutatavate konventsionaalsete meetmete järele. Kuigi see ravimeetod leevendab sümptomeid, ei ole see ravi ja hormoonil ei ole toimet põletiku tekke põhjusele.

Reumatoidartriit ja osteoartroos. Intraartikulaarsel manustamisel sõltub annus liigese suuruselt ja varieerub sõltuvalt patsiendi haigusseisundi raskusest. Kroonilistel juhtudel võib süstimist korrata

intervallidega vahemikus ühest kuni viie või enama nädalani sõltuvalt esialgsest süstimisest saadud leevenduse suurusest.

Järgmises tabelis toodud annused on antud üldisteks juhisteks.

Liigese suurus	Näited	Annuse vahemik
Suur	Põlved Pahklud Õlad	20...80 mg
Keskmine	Küünarnukid Randmed	10...40 mg
Väike	Kämbla-faalanksiliiges Faalanksitevahelised liigesed Rinnaku-rangluuliiges Õlanuki-rangluuliiges	4...10 mg

Bursiidi korral on keskmine annus 4...30 mg periartikulaarselt sõltuvalt limapaunast ja haiguse intensiivsusest. Enamikul juhul piisab ühest süstist.

Tendiniidi, tendovaginiidi või epikondüliidi korral on keskmine annus 4...30 mg periartikulaarselt. Taastuvate või krooniliste haigusseisundite puhul võib vajalik olla korduvsüstimine.

Süstimised paikse toime saamiseks dermatoloogiliste haigusseisundite korral. Pärast puhastamist sobiva antiseptikumiga (70% alkohol) süstitakse 20...60 mg kahjustuse piirkonda. Suurte kahjustuste korral võib olla vajalik jaotada 20...40 mg annused korduvate paiksete süstimate vahel. Tuleb olla hoolikas ja vältida nahapinna irdumiseks piisava koguse manustamist, sest selle tagajärjel võib tekkida väike koorik. Tavaliselt tehakse 1...4 süsti, intervallid süstide vahel varieeruvad sõltuvalt ravitava kahjustuse liigist ja esimese süstimisega saadud paranemise kestusest.

#### **Manustamine süsteemse toime saamiseks**

Lihasesisene annus varieerub sõltuvalt ravitavast haigusseisundist. Kui soovitakse pikemaajalist toimet, võib nädalase annuse arvutada ööpäevase suukaudse annuse korrutamisel seitsmeka ja annuse manustada ühe lihasesisese süstina.

Annus tuleb individualiseerida vastavalt haiguse raskusele ja patsiendi ravivastusele. Imikutel ja lastel tuleb soovitatavat annust vähendada, kuid seda peab reguleerima vastavalt haigusseisundi raskusele, mitte rangelt vanusest või kehamassist tulenevatest väärtustest lähtuvalt.

Hormoonravi on ainult täiendav ravi ega ei asenda konventsionaalset ravi. Kui ravimit on manustatud kauem kui mõni päev, peab annust vähendama või ravi järk-järgult katkestama. Haiguse raskus, prognoos ja oletatav kestus ning patsiendi reaktsioon ravimile on peamised annust määravad tegurid. Kui kroonilise haigusseisundi puhul esineb spontaanne remissiooniperiood, tuleb ravi katkestada. Pikaajalise ravi korral tuleb regulaarsete intervallidega teha rutiinseid laboratoorseid uuringuid nagu uriinianalüüs, veresuhkruanalüüs 2 tundi pärast söömist, vererõhu ja kehamassi määramine ning rindkereröntgen. Patsientidel, kelle anamneesis esineb haavandeid või märkimisväärset düspepsiat, on soovitatav teha röntgen ka seedetrakti ülaosast.

Reumatoidartriidiga patsientidel varieerub nädalane intramuskulaarne säilitusannus 40...120 mg vahel. Dermatoloogiliste kahjustustega patsientidele on süsteemne kortikoidravi kasulik. Tavaliseks annuseks on 40...120 mg metüülprednisoloonatsetaati, mis manustatakse intramuskulaarselt nädalaste intervallidega üks kuni neli nädalat.

Luuderohust põhjustatud ägeda tõsise dermatiidi korral võib leevendus saabuda 8...12 tunni jooksul pärast ühe 80...120 mg annuse intramuskulaarset manustamist. Kroonilise kontaktdermatiidi korral võivad olla vajalikud korduvad süstimid 5...10-päevaste intervallidega. Seborroilise dermatiidi korral võib haigusseisundi raviks olla piisav 80 mg annus nädalas.

80...120 mg ravimi lihasesisese manustamise järel astmaatilistele patsientidele võib leevendus saabuda 6...48 tunni jooksul ja kesta mitu päeva kuni kaks nädalat.

Kui ravitava haigusseisundi puhul esinevad stressinähud, tuleb suspensiooni annust suurendada. Kui vajatakse kiiret maksimaalse intensiivsusega hormooni toimet, on näidustatud suure lahustuvusega metüülprednisoloonnaatiumsuksinaadi intravenoosne manustamine.

### **Rektaalne manustamine**

On näidatud, et mõnedel haavandilise koliidiga patsientidel võib Depo-Medroli steriilne vesisuspensioon annustes 40...120 mg manustatuna retentsiooniklüsmidena või pideva tilkumisega 3...7 korda nädalas kaks või enam nädalat olla kasulik täiendava ravina. Paljusid patsiente saab ravida Depo-Medroli steriilse vesisuspensiooni 40 mg annusega, mis manustatakse 30...300 ml vees sõltuvalt käärsoole limaskesta põletikulise piirkonna suuruselt. Seejuures tuleb rakendada ka teisi vastuvõetud ravimeetodeid.

### **4.3 Vastunäidustused**

Metüülprednisoloonatsetaat on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel on süsteemsed seeninfektsioonid.
- patsientidele teadaoleva ülitundlikkusega toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- intratekaalsel manustamisel.
- epiduraalsel manustamisel.
- intravenoosel manustamisel.

Elusvaktsiinide või nõrgestatud elusvaktsiinide manustamine on vastunäidustatud patsientidele, kes saavad kortikosteroidide immunosupressiivseid annuseid.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

See ravim ei sobi mitmekordseks kasutamiseks (MGPC preparaat). Soovitud annuse manustamise järgselt tuleks ülejäänud suspensioon ära visata.

Kuigi neerupealise steroidide kristallid nahas suruvad maha põletikureaktsioone, võib nende esinemine põhjustada rakuliste elementide lagunemist ja füsikokeemilisi muutusi sidekoe põhjaines. Tulemuseks olevad harvaesinevad naha ja/või nahaaluskoe muutused võivad süstimiskohas lohke moodustada. Sellise reaktsiooni esinemise määr varieerub sõltuvalt neerupealise steroidi süstitud kogusest. Paranemine toimub tavaliselt mõne kuu jooksul või pärast seda, kui kõik neerupealise steroidi kristallid on imendunud.

Selleks, et minimeerida naha ja nahaaluskoe atroofia esinemissagedust, tuleb olla ettevaatlik, et mitte ületada süstimisel soovitatavaid annuseid. Kui võimalik, tuleks teha mitmed väikesed süstid kahjustuse piirkonda. Intrasünoviaalse ja intramuskulaarse süstimise meetod peaks hõlmama ettevaatusabinõusid nahasse süstimise või lekkimise vastu. Süsti deltalihasesse peaks vältima nahaaluskoe atroofia suure esinemissageduse tõttu.

Depo-Medroli ei tohiks manustada mingil muul viisil peale nende, mis on loetletud näidustuste all lõigus 4.1. On väga oluline, et Depo-Medroli manustamisel kasutataks sobivat meetodit ja hoolitsetaks, et ravim jõuab õigesse kohta.

Seoses intratekaalse/epiduraalse manustamisega on registreeritud raskeid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Intravaskulaarse süstimise vältimiseks tuleb kasutada vastavaid meetmeid.

### **Täiendavad ettevaatusabinõud parenteraalselt manustatavate kortikosteroidide puhul**

Kortikosteroidi intrasünoviaalne süstimine võib põhjustada süsteemseid, samuti paikseid toimeid.

Septilise protsessi vältimiseks on vajalik liigesevedeliku vastav uurimine.

Valu märgatav tugevnemine, millega kaasneb paikne turse, liigese liikuvusulatuse vähenemine, palavik ja haigustunne, vihjab septilisele artriidile. Kui see tüsistus esineb ja sepsise diagnoos on kinnitatud, tuleks alustada sobivat mikroobidevastast ravi.

Steroidi paikset süstimist eelnevalt nakatatud liigesesse tuleks vältida.

Kortikosteroidide ei tohiks süstida ebastabiilsetesse liigestesse.

Et vältida nakkusi või saastumist, on vajalik kasutada steriilseid meetodeid.

Et glükokortikoidravi tüsistused on seotud annuse suuruse ja ravi kestusega, peab igal individuaalsel juhul hindama riski/kasu vahet ja langetada otsuse annuse suuruse ja ravi kestuse kohta, kas tuleks rakendada igapäevast ravi või manustamist ülepäeviti.

Eelistada tuleks aeglase imendumisega intramuskulaarset manustamist.

### **Immunosupresseerivad toimed/suurenenud tundlikkus infektsioonide suhtes**

Kortikosteroidid võivad suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele, maskeerida mõningaid nakkuse nähte ja nende kasutamisel võivad ilmuda uued nakkused. Esineda võib vähenenud resistentsus ja võimetus lokaliseerida nakkust, kui kasutatakse kortikosteroidide. Nakkusi ükskõik millise patogeeni (kaasa arvatud viirused, bakterid, seened, algloomad või helmindid) organismi ükskõik millises piirkonnas võib seostada kortikosteroidide kasutamisega üksi või kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete ainetega, mis mõjutavad rakulist immuunsust, humoraalset immuunsust või neutrofiilide funktsiooni. Need nakkused võivad olla kerged, kuid võivad olla ka tõsised või vahel surmaga lõppevad. Kortikosteroidide annuste suurendamisega suureneb nakkuslike tüsistuste esinemise määr.

Ärge kasutage paikse toime saamiseks ägeda nakkuse korral intrasünoviaalset, intrabursaalset või kõõlusesse manustamist.

Isikud, kes kasutavad immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid, on infektsioonidele vastuvõtlikumad kui terved inimesed. Näiteks tuulerõuged ja leetrid võivad kortikosteroidide saavatel mitteimmuunsetel lastel või täiskasvanutel kulgeda raskemini või lõppeda isegi surmaga.

Elus- või nõrgendatud elusvaktsiinide manustamine on vastunäidustatud patsientidel, kes saavad kortikosteroidide immunosupressiivsetes annustes. Surmatud või inaktiveeritud vaktsiine võib manustada patsientidele, kes saavad kortikosteroidide immunosupressiivsetes annustes, siiski võib vastus sellistele vaktsiinidele väheneda. Näidatud immuniseerimise protseduure võib ette võtta patsientidel, kes saavad kortikosteroidide mitteimmunosupressiivsetes annustes.

Kortikosteroidide kasutamine aktiivse tuberkuloosi korral peaks piirduma ainult nende fulminantsete või dissemineerunud tuberkuloosi vormidega, mille puhul kortikosteroidide kasutatakse haiguse raviks koos sobiva tuberkuloosivastase raviskeemiga.

Kui kortikosteroidid on näidustatud latentse tuberkuloosiga või tuberkuliin-positiivsetel patsientidel, on vajalik hoolikas jälgimine, sest võib esineda haiguse taasaktiveerumist. Pikaajalise kortikosteroidravi ajal peaksid need patsiendid saama kemoterapeutilist profülaktikat.

On teatatud, et kortikosteroidravi saavatel patsientidel esineb Kaposi sarkoomi. Kortikosteroidravi lõpetamine võib viia haiguse kliinilise leevenemiseni.

Kortikosteroidide osa üle septilise šoki puhul on vaieldud, varased uuringud näitasid nii kasulikkust kui ka kahjulikkust. Hiljem on pakutud, et kortikosteroidide lisamanustamine on kasulik väljakujunenud septilise šokiga patsientidele, kellel on neerupealiste puudulikkus. Siiski ei soovitata

septilise šoki korral nende rutiinset kasutamist. Suures annuses kortikosteroidide lühiajalise manustamise süstemaatiline ülevaade ei toetanud nende kasutamist. Kuid metaanalüüsid ja ülevaade näitavad, et pikemad ravikuurid (5...11 päeva) väikeste kortikosteroidide annustega võivad vähendada suremust, eelkõige vasopressor-sõltuva septilise šokiga patsientidel.

### **Immuunsüsteemi toimed**

Võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Et kortikosteroidravi saavatel patsientidel on esinenud harva nahareaktsioone ja anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone, tuleks enne manustamist järgida sobivaid ettevaatusabinõusid, eriti kui patsiendil on esinenud ükskõik millise ravimi suhtes allergiat.

### **Endokriinsed toimed**

Kortikosteroidravi saavatele patsientidele, kellel esineb tavatult suur stress, on näidustatud kiire toimega kortikosteroidide annuse suurendamine enne stressirohket olukorda, selle ajal ja pärast seda.

Kortikosteroidide farmakoloogiliste annuste pikaajaline manustamine võib põhjustada hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealise (*Hypothalamic pituitary adrenal*, HPA) inhibeerimise (sekundaarne adrenokortikaalne puudulikkus). Esile kutsutud adrenokortikaalse puudulikkuse raskusaste ja kestus on patsientidel erinev ning sõltub annusest, manustamissagedusest, ajast ja glükokortikoidravi kestusest. Seda toimet saab vähendada, kui kasutada ülepäeviti manustatavat ravi.

Glükokortikoidide manustamise järsul lõpetamisel võib esineda ka surmaga lõppevat ägedat neerupealiste puudulikkust.

Ravimitest tingitud sekundaarset adrenokortikaalset puudulikkust saab minimeerida annuse järkjärgulise vähendamisega. Seda tüüpi suhteline puudulikkus võib püsida mitu kuud pärast ravi lõpetamist; seetõttu tuleb hormoonravi uuesti alustada, kui sel perioodil esineb stressirohkeid olukordi.

Samuti võib pärast glükokortikoidide järsku katkestamist ilmned steroidide ärajätusündroom, mis pealtnäha ei ole seotud adrenokortikaalse puudulikkusega. Selle sündroomi sümptomid on anoreksia, iiveldus, oksendamine, letargia, peavalu, palavik, liigesevalu, deskvamatsioon, müalgia, kaalulangus ja/või hüpotensioon. Arvatakse, et nende sümptomite põhjuseks on glükokortikoidide kontsentratsiooni järsk muutus, mitte väike kortikosteroidide sisaldus.

Et glükokortikoidid võivad kutsuda esile või süvendada Cushingi sündroomi, tuleb Cushingi tõvega patsientidel glükokortikoidide vältida.

Kortikosteroididel on hüpotalamuseidismiga patsientidele tugevam toime.

### **Ainevahetus ja toitumine**

Kortikosteroidid, sealhulgas metüülprednisoloon, võivad suurendada veresuhkrusisaldust, halvendada olemasolevat diabeeti ja soodustada suhkurtõve teket pikaajalist kortikosteroidravi saavatel isikutel.

### **Psühhiaatrilised toimed**

Kortikosteroidide kasutamisel võib ilmned psüühikahäireid, mis ulatuvad eufooriast, unetusest, meeleolu kõikumistest, isiksusemuutustest ja raskest depressioonist kuni ilmsete psüühosinähtudeni. Samuti võivad kortikosteroidid halvendada olemasolevat emotsionaalset ebastabiilsust või kalduvust psüühosidele.

Süsteemsete kortikosteroidide kasutamisel võivad ilmned võimalikud tõsised psühhiaatrilised kõrvaltoimed. Sümptomid ilmnevad tavaliselt mõne päeva või nädalate jooksul ravi alustamisest. Enamik reaktsioone möödub pärast annuse vähendamist või manustamise lõpetamist, kuid vajalikuks võib osutuda spetsiifiline ravi.

Kortikosteroidide ärajätmisel on kirjeldatud toimeid psüühikale; nende esinemissagedus ei ole teada. Patsientidele/hooldajatele tuleb öelda, et nad otsiksid arstiabi, kui patsiendil tekivad psühholoogilised

sümptomid, eriti kui kahtlustatakse meeleolulangust või enesetapumõtteid. Patsiendid/hooldajad peavad olema valvsad võimalike psühhiaatriliste häirete suhtes, mis võivad ilmnedagi ravi ajal või kohe pärast süsteemsete steroidide annuse vähendamist/ärajätmist.

### **Närvisüsteemi toimed**

Kortikosteroidide tuleb kasutada ettevaatlikult krambihäiretega patsientidel.

Kortikosteroidide tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on raskekujuline müasteenia (vt lisa müopaatia kohta lõigus „Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused“).

Teatatud on epiduraalsest lipomatoosist patsientidel, kes tavaliselt võtavad pika aja jooksul suurtes annustes kortikosteroidide.

### **Silma toimed**

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, milleks võivad olla katarakt, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia, mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel. Tsentraalne seroosne korioretinopaatia võib põhjustada reetina irdumist.

Kortikosteroidide pikemaajaline kasutamine võib tekitada tagumisi subkapsulaarseid katarakte ja nukleaarkatarakti (eriti lastel), eksoftalmi või silma tõusnud siserõhku, mis võib viia glaukoomi tekkele koos võimaliku silmanärvide kahjustusega ja võib suurendada sekundaarsete silmanakkuste tekkimise ohtu seente või viiruste tõttu.

Kortikosteroidide kasutamisel tuleb sarvkesta võimaliku perforatsiooni tõttu olla ettevaatlik silma *Herpes simplex*'i nakkuse korral.

### **Südame toimed**

Glükokortikoidide kõrvaltoimed kardiovaskulaarsüsteemile, nagu düslipideemia ja hüpertensioon, võivad muuta ravi saavad olemasolevate kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsiendid vastuvõtlikuks teistele kardiovaskulaarsetele toimetele, kui kasutatakse pikka aega suuri annuseid. Järelikult tuleb kortikosteroidide kasutada sellistel patsientidel läbimõeldult ja tähelepanu tuleb pöörata riski modifitseerimisele ning vajaduse korral täiendavale kardiaalsele jälgimisele.

Südame paispuudulikkuse korral tuleb süsteemseid kortikosteroidide kasutada ettevaatusega ja ainult siis, kui need on selgelt vajalikud.

### **Vaskulaarsed toimed**

Kortikosteroidide kasutamisel on teatatud tromboosi esinemisest, sh venoosset trombembooliast. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik kortikosteroidide kasutamisel patsientidel, kellel esinevad trombemboolsed häired või kellel võib olla soodumus nende tekkeks.

Kortikosteroidide tuleb kasutada ettevaatusega hüpertensiooniga patsientidel.

### **Seedetrakti toimed**

Kortikosteroidide suured annused võivad tekitada akuutset pankreatiiti.

Ei ole selge, kas kortikosteroidid iseenesest põhjustavad peptilise haavandi teket. Ravi glükokortikoididega võib varjata peptilise haavandi sümptomeid, nii et perforatsioon või hemorraagia võib tekkida ilma olulise valuta. Glükokortikoidravi võib maskeerida peritoniiti või teisi märke või sümptomeid, mida seostatakse seedetrakti häiretega nagu perforatsioon, obstruktsioon või pankreatiit. Kombineeritud ravil MSPVA-dega suureneb seedetrakti haavandite tekkimise risk.

Kortikosteroidide tuleks kasutada ettevaatusega mittespetsiifilise haavandilise koliidi korral, kui on ähvardava perforerumise, abstsesside või muu püogeense nakkuse tõenäosus. Samuti peab olema ettevaatlik divertikuliidi, hiljuti tehtud sooleanastomooside, aktiivse või latentse peptilise haavandi, kui steroide kasutatakse otse või täiendava ravina.

### **Maksa ja sapiteede häired**

Teatatud on maksa ja sapiteede häiretest, mis võivad taanduda pärast ravi katkestamist. Seetõttu on vajalik patsiendi asjakohane jälgimine.

Metüülprednisolooni (tavaline algannus  $\geq 1$  g päevas) intravenoosse tsüklilise pulssterapia manustamise tulemusena võib ilmneda ravimist põhjustatud maksakahjustus, sh äge hepatiit või maksaensüümide suurenenud aktiivsus. Teatatud on harvadest hepatotoksilisuse juhtudest. Kahjustuse avaldumiseni võib kuluda mitu nädalat või veelgi kauem. Enamikul teatatud juhtudest taandusid kõrvaltoimed pärast ravi katkestamist. Seetõttu on patsiendi asjakohane jälgimine vajalik.

### **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused**

Kortikosteroidide suurte annuste kasutamisel on teatatud ägedast müopaatia, mida kõige sagedamini esineb patsientidel, kellel on neuromuskulaarse närviimpulsi ülekande häired (nt raskekujuline müasteenia), või patsientidel, kes saavad samal ajal ravi antikolinergikumidega, nagu perifeersete müorelaksantidega (nt pankuroonium). See äge müopaatia on generaliseerunud, võib hõlmata silma- ja hingamislihaseid ning võib viia tetrapareesini. Esineda võib kreatiinkinaasi taseme kõrgenemist. Kliiniliseks paranemiseks või taastumiseks pärast kortikosteroidravi peatamist võib kuluda aega nädalatest aastateni.

Osteoporoos on sageli esinev, kuid harva äratuntav glükokortikoidide suurte annuste pikaajalise kasutamise seotud kõrvaltoime.

### **Neerude ja kuseteede häired**

Kortikosteroidide tuleb kasutada ettevaatusega neerupuudulikkusega patsientidel.

Ettevaatlik tuleb olla süsteemse skleroosiga patsientidel, kuna kortikosteroididega, sh metüülprednisoloon, on täheldatud sklerodermilise neerukriisi esinemissageduse suurenemist.

### **Uuringud**

Hüdrokortisooni või kortisooni keskmised ja suured annused võivad põhjustada vererõhu tõusu, soola- ja veepeetust ning kaaliumi eritumise suurenemist. Neid toimeid esineb sünteetiliste derivaatide puhul väiksema tõenäosusega, välja arvatud kasutamise korral suurtes annustes. Vajalikuks võib osutada toidust saadava soolakoguse piiramine ja kaaliumi lisamanustamine. Kõik kortikosteroidid suurendavad kaltsiumi eritumist.

### **Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused**

Süsteemsed kortikosteroidid ei ole näidustatud traumaatilise ajukahjustuse raviks ja seepärast ei tohi neid kasutada. Mitmekeskuseline uuring näitas suurenenud suremust teisel nädalal ja kuuendal kuul pärast vigastusi nendel patsientidel, kes said metüülprednisoloonnaatriumsuktsinaadi võrreldes nendega, kes said platseebot. Põhjuslikku seost metüülprednisoloonnaatriumsuktsinaatraviga ei ole kindlaks tehtud.

### **Muud**

Kuna glükokortikoidravi tüsistused sõltuvad annuse suurusest ja ravi kestusest, tuleb igal üksikul juhul langetada otsus riski ja kasulikkuse suhte kohta, mis puudutab annust ja ravi kestust ning seda, kas kasutada igapäevast või vahelduvat ravi.

Samaaegne ravi koos CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas kobitsistaati sisaldavate ravimitega, eeldatavalt suurendab süsteemsete kõrvaltoimete riski. Nende ravimite kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkus ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud riski. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes (vt lõik 4.5).

Atsetüülsalitsüülhapet ja mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVAd) tuleb kasutada ettevaatusega koos kortikosteroididega.

Süsteemsete kortikosteroidide kasutamisel on teatatud feokromotsütoomi kriisist, mis võib lõppeda surmaga. Kortikosteroidide võib kasutada ainult pärast vastava riski/kasu hindamist patsientidel, kellel kahtlustatakse või on kindlaks tehtud feokromotsütoom.

Turuletulekujärgselt on teatatud tuumorilüüsi sündroomist (TLS) pahaloomuliste kasvajatega (sh hematoloogilised pahaloomulised kasvajakasvaja ja soliidtuumorid) patsientidel pärast süsteemsete kortikosteroidide kasutamist ainuravimina või koos teiste keemiaravis kasutatavate ainetega. Patsiente, kellel on kõrge TLS-i risk, nagu kasvajatega patsiendid, kellel on suurenenud proliferatsioon, suur kasvajakasv ja kõrge tundlikkus tsütotoksiliste ainete suhtes, tuleb hoolikalt jälgida ja võtta kasutusele asjakohased ettevaatusabinõud.

### **Kasutamine lastel**

Kauakestvat kortikosteroidravi saavate imikute ja laste kasvu ning arengut tuleb hoolikalt jälgida. Pikaajalist igapäevast jagatud annustega glükokortikoidravi saavate laste kasv võib pidurduda. Sellise raviskeemi kasutamist tuleb piirata kõige pakilisemate näidustustega.

Pikaajalist kortikosteroidravi saavatel imikutel ja lastel on erakordne koljusisese rõhu tõusu risk.

Kortikosteroidide suured annused võivad põhjustada lastel pankreatiiti.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Metüülprednisoloon on tsütokroom P450 ensüümi (CYP) substraat ja metaboliseeritakse peamiselt ensüümi CYP3A4 vahendusel. CYP3A4 on kõige rikkalikuma CYP alamperekonna domineeriv ensüüm täiskasvanud inimeste maksas. See katalüüsib steroidide 6 $\beta$ -hüdrosülatsiooni, mis on vajalik I faasi metaboolne samm nii endogeensete kui ka sünteetiliste kortikosteroidide puhul. Mitmed teised ühendid on samuti CYP3A4 substraadid. On näidatud, et mõned nendest (nagu ka muud ravimid) mõjutavad glükokortikoidide metabolismi CYP3A4 ensüümi indutseerimise (ülesregulatsioon) või inhibeerimise teel.

**CYP3A4 INHIBIITORID** - CYP3A4 aktiivsust pärssivad ravimid üldiselt vähendavad CYP3A4 substraadiks olevate ravimite (nagu metüülprednisoloon) maksakliirensit ja suurendavad nende plasmakontsentratsiooni. CYP3A4 inhibiitori juuresolekul võib olla vaja metüülprednisolooni annust tiitrida, et vältida steroidide toksilisust.

**CYP3A4 INDUTSEERIJAD** - CYP3A4 aktiivsust indutseerivad ravimid üldiselt suurendavad CYP3A4 substraadiks olevate ravimite maksakliirensit, mis põhjustab plasmakontsentratsiooni vähenemist. Koosmanustamisel võib soovitud tulemuse saavutamiseks olla vaja metüülprednisolooni annust suurendada.

**CYP3A4 SUBSTRAADID** - Teise CYP3A4 substraadi juuresolek võib metüülprednisolooni maksakliirensit mõjutada ning annust on vaja selle järgi kohandada. On võimalik, et kummagi ravimi eraldi kasutamisega seotud kõrvaltoimed võivad suurema tõenäosusega tekkida koosmanustamisel (tabel 1).

**MITTE CYP3A4 POOLT VAHENDATUD TOIMED** - Muid metüülprednisolooni puhul esinevaid koosmõjusid ja -toimeid on kirjeldatud allpool tabelis 1.



**Tabel 1. Oluliste ravimite või ainete koosmõjud/-toimed metüülprednisolooniga**

Ravimite rühm või tüüp - RAVIM või AINE	Koosmõju/-toime
Antibiootikum - ISONIASIID	CYP3A4 INHIBIITOR. Lisaks võib metüülprednisoloon suurendada isoniasiidide atsetüülümise määra ja kliirensit.
Antibiootikum, tuberkuloosivastane - RIFAMPITSIIN	CYP3A4 INDUTSEERIJAJA
Antikoagulandid (suukaudsed)	Metüülprednisolooni toime suukaudsetele antikoagulantidele on erinev. Samaaegsel manustamisel kortikosteroididega on teatatud antikoagulantide tugevnenud ja nõrgenenud toimest. Seetõttu tuleb soovitud hüübimisvastase toime säilimiseks jälgida koagulatsiooninäitajaid.
Krambivastased ained - KARBAMASEPIIN	CYP3A4 INDUTSEERIJAJA (ja SUBSTRAAT)
Krambivastased ained - FENOBARBITAAL - FENÜTOIIN	CYP3A4 INDUTSEERIJAD
Antikolinergilised ravimid - NEUROMUSKULAARSED BLOKAATORID	Kortikosteroidid võivad mõjutada antikolinergiliste ravimite toimet. 1) Kortikosteroidide suurte annuste ja antikolinergiliste ravimite (neuromuskulaarsed blokaatorid) samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud ägedat müopaatiat. (Vt lisateabe saamiseks lõik 4.4, Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused). 2) Kortikosteroidide võtvatel patsientidel on kirjeldatud pankurooniumi ja vekurooniumi neuromuskulaarsete blokeerivate toimete antagonismi. Seda koosmõju võib oodata kõikide konkureerivate neuromuskulaarsete blokaatorite korral.
Antikoliinesteraasid	Steroidid võivad vähendada antikoliinesteraaside toimeid <i>myasthenia gravis</i> 'e korral.
Diabeedivastased ravimid	Kuna kortikosteroidid võivad suurendada veresuhkruisaldust, võib olla vaja diabeedivastaste ravimite annust kohandada.
Oksendamisevastased ravimid - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4 INHIBIITORID (ja SUBSTRAADID)
Seenevastased ravimid - ITRAKONASOOL - KETOKONASOOL	CYP3A4 INHIBIITORID (ja SUBSTRAADID)
Viirusevastased ravimid - HIV-PROTEAASI INHIBIITORID	CYP3A4 INHIBIITORID (ja SUBSTRAADID) 1) Proteaasi inhibiitorid, nagu indinaviir ja ritonaviir, võivad suurendada kortikosteroidide plasmakontsentratsiooni. 2) Kortikosteroidid võivad indutseerida HIV-proteaasi inhibiitorite metabolismi, mis tingib plasmakontsentratsioonide vähenemise.
Farmakokineetilise toime tugevdaja - KOBITSISTAAT	CYP3A4 INHIBIITOR (vt lõik 4.4)
Aromataasi inhibiitorid - AMINOGLUTETIMIID	Aminoglutetimiidi poolt indutseeritav neerupealise supressioon võib süvendada pikaajalisest glükokortikoidravist põhjustatud endokriinseid muutusi.
Kaltsiumikanali blokaator - DILTIASEEM	CYP3A4 INHIBIITOR (ja SUBSTRAAT)
Kontratseptiivid (suukaudsed)	CYP3A4 INHIBIITOR (ja SUBSTRAAT)

Ravimite rühm või tüüp - RAVIM või AINE	Koosmõju/-toime
- ETÜNÜÜLÖSTRADIOOL /NORETINDROON	
- GREIBIM AHL	CYP3A4 INHIBIITOR
Immunosuppressant - TSÜKLOSPORIIN	CYP3A4 INHIBIITOR (ja SUBSTRAAT) 1) Tsüklosporiini ja metüülprednisolooni samaaegsel kasutamisel ilmneb mõlemapoolne metabolismi pärssimine, mis võib suurendada kummagi ravimi või mõlema ravimi plasmakontsentratsiooni. Seetõttu on võimalik, et kummagi ravimi eraldi kasutamisega seotud kõrvaltoimed võivad koosmanustamisel tekkida suurema tõenäosusega. 2) Metüülprednisolooni ja tsüklosporiini samaaegsel kasutamisel on teatatud krampide esinemisest.
Immunosuppressant - TSÜKLOFOSFAMIID - TAKROLIIMUS	CYP3A4 SUBSTRAADID
Makroliidantibiootikum - KLARITROMÜTSIIN - ERÜTROMÜTSIIN	CYP3A4 INHIBIITORID (ja SUBSTRAADID)
Makroliidantibiootikum - TROLEANDOMÜTSIIN	CYP3A4 INHIBIITOR
MSPVAd (mittesteroidsed põletikuvastased ravimid) - suures annuses atsetüülsalitsüülhape	1) Kui kortikosteroide antakse koos MSPVAdega, võib seedetrakti verejooksude ja haavandite esinemissagedus suurene da. 2) Metüülprednisoloon võib suurendada suures annuses atsetüülsalitsüülhappe kliirensit, võib põhjustada salitsülaadi seerumisisalduse vähenemist. Metüülprednisolooni manustamise lõpetamisel võib salitsülaadi seerumisisaldus suurene da, mis võib suurendada salitsülaatide toksilisuse riski.
Kaaliumit välja viivad ravimid	Kui kortikosteroide manustatakse koos kaaliumit välja viivate ravimitega (nt diureetikumid, amfoteritsiin B), tuleb patsiente hüpokaleemia tekkimise suhtes tihedalt jälgida. Samuti esineb suurenenud hüpokaleemia risk kortikosteroidide samaaegsel kasutamisel koos amfoteritsiin B, ksanteenide või beeta-2 agonistidega.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilsus

Loomkatsetes on kortikosteroidid näidanud kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

##### Rasedus

Mõned loomkatsed on näidanud, et kortikosteroidide manustamine emasloomale võib põhjustada loote väärarenguid. Siiski ei ole täheldatud, et kortikosteroidide manustamine rasedatele põhjustaks lootele kaasasündinud anomaaliaid. Adekvaatseid reproduktsiooniuringuid inimesel metüülprednisolooniga läbi viidud ei ole, seda ravimit tohib kasutada raseduse ajal pärast hoolikat kasu/riski hindamist emale ja lootele.

Kortikosteroidid läbivad kergesti platsentaarbarjääri. Ühes retrospektiivses uuringus leiti, et kortikosteroide saanud naiste puhul on väikese sünnikaaluga vastsündinute esinemissagedus suurem. Madala sünnikaalu risk on annusest sõltuv ja seda riski saab vähendada väiksemate kortikosteroidide annuste manustamisega.

Imikuid, kelle emad on raseduse ajal saanud olulisi kortikosteroidide annuseid, peab hoolikalt jälgima ja hindama neerupealise puudulikkuse suhtes, kuigi vastsündinute neerupealise puudulikkus tundub olevat haruldane.

Raseduse ajal pikka aega kortikosteroididega ravitud emadel sündinud imikutel on täheldatud katarakti.

Ei ole teada, et kortikosteroidid toimivad sünnitustegevusele ja sünnitusele.

#### Imetamine

Kortikosteroidid erituvad rinnapiima.

Rinnapiima jaotunud kortikosteroidid võivad pidurdada rinnapiima saavate imikute kasvu ja häirida nende endogeensete glükokortikoidide tootmist. Depo-Medroli tohib imetamise ajal kasutada pärast hoolikat kasu/riski hindamist emale ja lapsele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kortikosteroidide toimet autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole süstemaatiliselt uuritud. Pärast ravi kortikosteroididega on võimalikud kõrvaltoimed, nagu pearinglus, peapööritus, nägemishäired ja väsimus. Nende esinemisel ei tohi patsiendid autot juhtida ega masinaid käsitseda.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Intratekaalsel/epiduraalsel manustamisel (vastunäidustatud) on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: arahnoidiit, seedetrakti/põie talitlushäired, peavalu, meningiit, paraparees/parapleegia, krambid, tundlikkushäired.

##### **Kõrvaltoimete tabel**

<b>MedDRA v18.0 Organsüsteem</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Teadmata	Oportunistlik infektsioon, infektsioon, peritoniit <sup>#</sup> , süstekoha infektsioon
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Teadmata	Leukotsütoos
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata	Ülitundlikkus ravimi suhtes, anafülaktiline, anafülaktoidne reaktsioon
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Teadmata	Cushingi sündroom, hüpotalamuse-hüpopüüsi-adrenaalse (HPA) telje inhibeerimine, steroidide ärajätusündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata	Metaboolne atsidoos, epiduraalne lipomatoos, naatriumipeetus, vedelikupeetus, hüpokaleemiline alkaloos, düslipideemia, glükoositaluvuse häire, diabeetikutel suurenenud vajadus insuliini (või suukaudsete hüpopglükeemiliste ainete) järele, lipomatoos, söögiisu suurenemine (mis võib põhjustada kehakaalu tõusu)

### Kõrvaltoimete tabel

MedDRA v18.0 Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoimed
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Teadmata	Afektiivne häire (sealhulgas langenud meeleolu või eufooriline meeleolu, afektlabiilsus, ravimsõltuvus, enesetapumõtted), psühhootiline häire (sealhulgas maania, luul, hallutsinatsioon ja skisofreenia), meeleoluhäire (sh emotsionaalne labiilsus, uimastisõltuvus, enesetapumõtted), psüühikahäire, isiksusemuutus, segasusseisund, ärevus, meeleolu kõikumine, ebanormaalne käitumine, unetus, ärrituvus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Teadmata	Koljusisese rõhu suurenemine [koos papilli tursega (healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon)], krambid, amneesia, kognitiivne häire, pearinglus, peavalu
<i>Silma kahjustused</i>	Teadmata	Korioretinopaatia, nägemise kaotus†, katarakt, glaukoom, eksoftalm, nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Teadmata	Vertiigo
<i>Südame häired</i>	Teadmata	Südame paispuudulikkus (eelsoodumusega patsientidel)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Teadmata	Hüpertensioon, hüpotensioon, trombootilised nähud
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumide häired</i>	Teadmata	Kopsuemboolia, luksumine
<i>Seedetrakti häired</i>	Teadmata	Peptiline haavand (koos võimaliku peptilise haavandi perforatsiooni ja peptilise haavandi hemorraagiaga), sooleperforatsioon, maoverejooks, pankreatiit, haavandiline ösofagiit, ösofagiit, kõhupuhitus, kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, iiveldus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Teadmata	Hepatiit, suurenenud maksaensüümide aktiivsus (nt ASATi tõus, ALAT tõus), vere leeliselise fosfataasi sisalduse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Teadmata	Angioödeem, hirsutism, petehhiad, ekhümoosid, naha atroofia, erüteem, hüperhidroos, naha striiad, nahalööve, sügelus, urtikaaria, akne, naha hüperpigmentatsioon, naha hüpopigmentatsioon
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Teadmata	Lihasenõrkus, müalgia, müopaatia, lihastroofia, osteoporoos, osteonekroos, patoloogiline luumurd, neuropaatiline artropaatia, artralgia, kasvupeetus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Teadmata	Ebaregulaarne menstruatsioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Teadmata	Steriilne abstsess, haavade paranemise häire, perifeerne ödeem, väsimus, halb enesetunne, süstekoha reaktsioon
<i>Uuringud</i>	Teadmata	Silmasisese rõhu tõus, süsivesikute taluvuse vähenemine, vere kaaliumisisalduse vähenemine, uriini kaltsiumisisalduse suurenemine, vere urea sisalduse tõus, nahatestide reaktsioonide allasurumine*
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	Teadmata	Lülisamba kompressioonfraktuurid, kõõlusrebend

† Harva esinev nägemise kaotus, mis on seotud intralesionaalraviga näo ja pea piirkonnas.

\* Ei ole MedDRA termin.

# Peritoniit võib olla esmane märk või sümptom seedetrakti häirest nagu perforatsioon, obstruktsioon või pankreatiit (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Metüülprednisoloonatsetaadi äge üleannustamine kliinilist sündroomi ei anna.

Harva on pärast kortikosteroidide üleannustamist saadud teateid ägedast toksilisusest ja/või surmast. Üleannustamise korral ei ole spetsiifilist antidooti; ravi on toetav ja sümptomaatiline.

Metüülprednisoloon allub dialüüsravile.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1. Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: glükokortikosteroidid, ATC-kood: H02AB04.

Metüülprednisoloon on tugevatoimeline põletikuvastane glükokortikosteroid. Sellel on tugevam põletikuvastane toime kui prednisoloonil ning prednisoloonist väiksem kalduvus kutsuda esile naatriumi ja vee retentsiooni ja nõrk mineralokortikoidne toime (väiksem kalduvus indutseerida naatriumi ja vee retentsiooni).

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Ühes uuringus 8 vabatahtlikuga määrati kindlaks Depo-Medroli ühekordse 40 mg intramuskulaarse annuse farmakokineetika. Individuaalne keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon oli  $14,8 \pm 8,6$  ng/ml, individuaalne keskmine aeg selle saabumiseni oli  $7,25 \pm 1,04$  tundi ning keskmine kõveralune pindala (AUC) oli  $1354,2 \pm 424,1$  ng/ml x tunnid (päevadel 1...21).

#### Jaotumine

Metüülprednisoloon jaotub ulatuslikult kudedesse, läbib hematoentsefaalset barjääri ja eritub rinnapiima. Selle näiline jaotusruumala on ligikaudu 1,4 l/kg. Metüülprednisolooni seondumine plasmavalkudega on inimestel umbes 77%.

#### Biotransformatsioon

Inimestel metaboliseeritakse metüülprednisoloon maksas inaktiivseteks metaboliitideks; peamised nendest on  $20\alpha$ -hüdroksümetüülprednisoloon ja  $20\beta$ -hüdroksümetüülprednisoloon. Maksametabolism toimub peamiselt CYP3A4 kaudu. (CYP3A4 vahendatud metabolismil põhinevate ravimite koostoimete loetelu vt lõigust 4.5).

Nagu paljud CYP3A4 substraadid, võib ka metüülprednisoloon olla ATP-d siduva (*ATP-binding cassette*, ABC) transportvalgu p-glükoproteiini substraat, mõjutades kudedesse jaotumist ja koostoimeid teiste ravimitega.

#### Eritumine

Kogu metüülprednisolooni keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on vahemikus 1,8...5,2 tundi. Kogukliirens on ligikaudu 5...6 ml/min/kg.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ning korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud ootamatuid ohte. Korduvannuse uuringutes täheldatud toksilisusnähud on need, mille esinemist oodatakse eksogeensete adrenokortikaalsete steroidide pideva ekspositsiooni korral.

#### Kartsinogeenne potentsiaal:

Metüülprednisolooni ei ole närlistega läbi viidud kartsinogeensuse uuringutes hinnatud. Hiirtel ja rottidel läbi viidud kartsinogeensuse uuringutes teiste glükokortikoididega on saadud erinevaid tulemusi. Avaldatud andmetest selgub, et isastel rottidel võivad mitmed teised suukaudselt joogiveega manustatud glükokortikoidid, sealhulgas budesoniid, prednisoloon ja triamtsinoloonatsetoniid, suurendada hepatotsellulaarsete adenoomide ning kartsinoomide esinemissagedust. Kasvajaid soodustav toime ilmnes annustes, mis olid väiksemad kui tüüpilised kliinilises praktikas kasutatavad annused mg/m<sup>2</sup> kohta.

#### Mutageenne potentsiaal:

Metüülprednisolooni ei ole genotoksilisuse suhtes hinnatud. On teada, et metüülprednisoloonisulfonaat, mis on struktuurilt sarnane metüülprednisolooniga, ei olnud mutageenne *Salmonella typhimurium*'i suhtes koos metaboolse aktiveerimisega või ilma selleta annuses 250...2000 mikrogrammi aluse kohta ega imetaja rakkude geenimutatsiooni uuringutes, kus kasutati Hiina hamstri munasarja rakke annuse 2000...10 000 mikrogrammi/ml korral. Metüülprednisoloonisuleptanaat ei põhjustanud annuses 5...1 000 mikrogrammi/ml primaarsetes roti hepatotsüütides DNA sünteesi häireid. Enamgi veel, avaldatud andmete analüüs näitab, et prednisoloonfarnesülaad (PNF), mille struktuur on metüülprednisolooni struktuuriga sarnane, ei olnud annuses 312...5000 mikrogrammi aluse kohta koos metaboolse aktivatsiooniga või ilma mutageenne *Salmonella typhimurium*'i ega *Escherichia coli* tüvede suhtes. Hiina hamstri fibroblastide rakuliinides suurendas PNF vähesel määral struktuurilist kromosoomaberratsioonide esinemist koos metaboolse aktiveerumisega kõige suurema uuritud annuse 1500 mikrogrammi/ml korral.

#### Reproduktsoonitoksilisus:

Kortikosteroidide manustamisel rottidele on ilmnenud viljakuse vähenemist. Isastele rottidele manustati 6 nädala vältel kortikosteroon 0, 10 ja 25 mg/kg ööpäevas nahaaluse süstena üks kord ööpäevas ja paaritati ravi mittesaanud emastega. Pärast 15. ravipäeva vähendati suurimat annust 20 mg-ni kilogrammi kohta ööpäevas. Täheldati paaritumiskordade vähenemist, mis võib olla vähenenud organkaalu tulemus. Implanteerumiste arv ja elusloodete arv vähenes.

Paljudel liikidel on kortikosteroidid osutunud teratogeenseks, kui seda on antud inimesele mõeldud annusega samaväärsetes annustes. Reproduktiivsed uuringud loomadel on näidanud, et glükokortikoidid, nagu metüülprednisoloon, suurendavad vääringute esinemissagedust (suulaelõhe, luustiku vääringud), embrüo-loote suremust (st suurenenud resorptsiooni) ja emakasisest kasvupeetust.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid  
makrogool 3350  
müristüül-γ-pikoliinkloriid  
naatriumhüdrosiid  
vesinikkloriidhape  
süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

## 6.3 Kõlblikusaeg

Avamata pakend 5 aastat.

Pärast avamist ravim manustada kohe.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida külmumise eest kaitstult.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

40 mg/ml süstesuspensioon tüüp I klaasviaalis 1 ml, 2 ml või 5 ml, suletud butüülkummist korgiga. 1 vial pakendis.

40 mg/ml süstesuspensioon tüüp I klaasist süstelis 1 ml või 2 ml, suletud butüülkummist korgiga. 1 süstel pakendis.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Intraartikulaarne manustamine

On soovitatav, et enne intraartikulaarset süstimist uuritaks vastava liigese anatoomiat. Selleks, et saada täielikku põletikuvastast toimet, on oluline, et süst tehtaks sünoviaalõnde. Kasutades sama steriilsustehnikat nagu nimmepunktsiooni puhul sisestatakse steriilne, 20...24-kaliibriline nõel (tühja süstla otsas) kiiresti sünoviaalõnde. Vajadusel võib teha prokaiini infiltratsiooni. Juba mõne tilga liigesevedeliku aspireerimine tõestab, et nõel on sisenenud liigeseõnde. Süstimiskoht iga liigese jaoks on määratud selle kohaga, kus sünoviaalõõs paikneb kõige pindmisemalt ja kus on kõige vähem suuri veresooni ja närve. Kui nõel on õiges kohas, eemaldatakse aspireerimissüstal ja asendatakse teise süstlaga, mis sisaldab soovitud koguses Depo-Medroli. Seejärel tõmmatakse kolbi veidi väljapoole, et aspireerida sünoviaalvedelikku ja teha kindlaks, et nõel on veel sünoviaalõõnes. Pärast süstimist liigutatakse liigest kergelt mõne korra, et soodustada sünoviaalvedeliku ja suspensiooni segunemist. Süstekohale asetatakse väike steriilne side.

Sobivad kohad intraartikulaarseks süstimiseks on põlve-, pahkluu-, randme-, küünarnuki-, öla-, falangiaal- ja puusaliiges. Et mõnikord esineb raskusi puusaliigesesse sisenemisega, tuleks kasutada ettevaatusabinõusid, et vältida igasuguseid suuri veresooni selles piirkonnas. Süstimiseks mittesobivad liigesed on sellised, mis on anatoomiliselt ligipääsmatud (lülisambaliigesed) ja sellised nagu ristluu-niudeliiges, millel puudub sünoviaalõõs. Ravi ebaõnnestumised on kõige sagedamini põhjustatud liigeseõnde sisenemise luhtumisest. Süstimisel ümbritsevasse koesse on kasu vähene või puudub. Kui süstimine sünoviaalõõnde ebaõnnestub (kuigi see on määratud vedeliku aspireerimisega), ei ole kordus süstimistel tavaliselt soodsaid tagajärgi.

Paikne ravi ei muuda haiguse tekkepõhjusi ja kui võimalik, tuleks kasutada igakülgselt ravi, kaasa arvatud füsioteraapia ja ortopeedilised korrigeerimised.

Intraartikulaarse kortikosteroidravi järel tuleks olla ettevaatlik, et vältida leevendunud sümptomitega liigete ülekasutamist. Hoolimatus selles suhtes võib põhjustada liigese sümptomite halvenemist, mis rohkem kui elimineerib steroidi kasulikke toimeid.

Ebastabiilsetesse liigestesse ei tohiks süstida. Korduv intraartikulaarne süstimine võib mõningatel juhtudel põhjustada liigese ebastabiilsust. Mõningatel juhtudel soovitatakse liigese seisundi halvenemise tuvastamiseks järelkontrolli röntgeniga.

Kui enne Depo-Medroli süstimist kasutatakse lokaalanesteetikumi, tuleks anesteetikumi pakendi infoleht hoolikalt läbi lugeda ja järgida kõiki ettevaatusabinõusid.

#### Periartikulaarne manustamine

Süstimiskohta ümbritsev piirkond steriliseeritakse ja tehakse kubel 1% prokaiinvesinikkloriidi lahusega. Tühjale süstlale kinnitatud 20...24-kaliibriline nõel sisestatakse limapauna ja aspireeritakse sealt vedelik. Nõel jäetakse oma kohale ja aspireerimissüstal asendatakse väikese süstlaga, mis sisaldab soovitud annust. Pärast süstimist tõmmatakse nõel välja ja süstekohale tehakse väike side.

Haigusseisundite nagu tendiniit või tenosünooviit ravis tuleb pärast naha pinna puhastamist sobiva antiseptikuga olla hoolikas, et suspensioon süstitaks kõõlusetuppe, mitte kõõluseainesse. Kõõlust võib kergesti palpeerida selle venitamiseega. Haiguste (epikondüliit) ravimisel tuleks suurima valulikkusega piirkond hoolikalt välja valida ja suspensioon sellesse infiltreerida. Kõõlusetuppede ganglionide korral süstitakse suspensioon otse tsüsti. Paljudel juhtudel põhjustab juba ühekordne süstimine tsüstilise kasvaja suuruse märgatavat vähenemist ja võib põhjustada selle kadumise.

Eespool loetletud kõõluse ja limapauna struktuuride mitmesuguste haigusseisundite ravis varieerub annus sõltuvalt ravitavast haigusseisundist ning on vahemikus 4...30 mg. Taastuvate või krooniliste haigusseisundite puhul võib vajalik olla korduvsüstimine. Muidugi tuleb igal süstimisel järgida tavalisi steriilsusnõudeid.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

056994

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.12.1999  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev 23.11.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2023