

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Depo-Medrol 40 mg/ml stungulyf, dreifa

### 2. INNIHALDSLÝSING

Metýlprednisólónasetat, 40 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa.

Hvít dreifa.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Ástand og sjúkdómar, þar sem þörf er fyrir notkun sykurstera.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skömmun lyfsins er einstaklingsbundin, háð eðli og alvarleika sjúkdómsins.

**Athugið:** Lyfið má ekki gefa í bláæð eða mænuvökva.

#### Staðbundin meðferð

Við inndælingu í lið er mikilvægt að dæla lyfinu í liðvökvann (synovial space) og viðhafa á smitgát á sama hátt og við mænuástungu.

Ástungustaður á sérhverjum lið ákvarðast af því hvar liðvökvarými (synovial cavity) er sem næst yfirborði og minnst er af stórum æðum og taugum.

#### Liðagigt og slitgigt

Skammtastærð fer eftir stærð liða og alvarleika ástandsins. Í langvinnum tilfellum er hægt að endurtaka inndælingu með 1-5 eða fleiri vikna millibili, eftir því hve mikið upphafleg inndæling slær á einkennin. Ekki má sprauta lyfinu í óstöðuga liði. Í einhverjum tilfellum getur endurtekin inndæling í liði valdið því að þeir verða óstöðugir.

Leiðbeiningar um skammtastærð eru í töflunni hér fyrir neðan.

Stærð liða	Dæmi	Skammtur
Stórir	Hné Ökkli Öxl	0,5 – 2 ml (20-80 mg)
Meðalstórir	Ólnbogi Úlnliður	0,25 -1 ml (10-40 mg)
Litlir	Hnúaliðir Fingurliðir Liðamót bringubeins og viðbeins Axlarhyrnuliður	0,1-0,25 ml (4-10 mg)

Sinarhlaupbelgur (ganglion), sinarbólga, gnípubólga (epicondylitis), belgbólga (bursitis)  
Skammtastærð fer eftir því ástandi sem á að meðhöndla og er á bilinu 0,1-0,75 ml (4-30 mg). Nauðsynlegt getur verið að gefa endurtekna skammta ef ástand er langvinnt eða tekur sig upp á ný.

#### Húðkvillar

Húðskemmdir eru hreinsaðar með sótthreinsandi efni og 0,5 ml-1,5 ml (20-60 mg) sprautað í þær. Nauðsynlegt getur verið að skipta skammtinum í 0,5-1 ml (20-40 mg) við endurtekna lyfjagjöf.

#### **Altæk meðferð**

Gefa skal sem inndælingu djúpt í þjóvöðva (gluteal muscle). Skammtar og tíðni inndælingar eru háð hversu alvarleg einkenni eru og svörun sjúklingsins.

#### Nýril- og kynfæraheilkenni (adrenogenital syndrome)

1 ml (40 mg) aðra hverja viku.

#### Liðagigt

1-3 ml (40-120 mg) á viku.

#### Húðkvillar

Fullorðnir: 1-3 ml (40-120 mg) við bráðum húðkvilla og við langvinnum húðkvilla sem langtímameðferð.

#### Astmi

Fullorðnir: 2-3 ml (80-120 mg) dregur úr einkennum á 6-48 klst, í allt að 2 vikur. Endurtaka skal meðferð með eins löngu millibili og mögulegt er.

#### Ofnæmisnefbólga

Notið aðeins ef um er að ræða alvarleg eða óviðráðanleg einkenni þegar engin önnur meðferðarúrræði eru möguleg.

#### Annað

Sjúklingar með streitu geta þarfnast stærri skammta.

Sjúklingar með sykursýki geta þarfnast stærri insúlínskammta meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4)

Depo-Medrol á að hrista vel fyrir notkun.

### **4.3 Frábendingar**

Altæk (systemic) sveppasýking.

Þekkt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun í mænuvökva (sjá kafla 4.8).

Utanbastsnotkun (epidural) (sjá kafla 4.8).

Notkun í bláæð.

Ekki má gefa sjúklingum sem fá ónæmisbælandi skammta af barksterum lifandi eða veikluð lifandi bóluefni.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Altæk meðferð með barksterum á yfirleitt að vera undir umsjón sérfræðinga.

Þetta lyf er ekki ætlað fyrir margar lyfjagafir. Farga á afgangslýfi eftir gjöf þess skammts sem þarf að nota.

Hinar alvarlegu aukaverkanir krefjast mikillar varúðar við fjölda sjúkdóma bæði staðfestra og dulinna.

Barksterum má ekki sprauta í óstöðuga liði, á bólgusvæði eða milli hryggjarliða. Endurteknar inndælingar í liði vegna slitgigtar getur aukið niðurbrot liðar. Forðast skal beina inndælingu í sin þar sem það getur valdið síðkomnu sinasliti.

Athuga á liðvökva til að útiloka sýkingu. Forðast skal beina inndælingu í lið sem hefur áður verið sýktur. Ef eftirfarandi einkenni koma fram eftir inndælingu með Depo-Medrol gæti verið um sýkingu að ræða: aukinn verkur og staðbundin bólga, frekari hreyfiskerðing í lið, hiti og vanlíðan. Ef sýking er staðfest skal hefja sýklalyfjameðferð strax.

Ef barksterum er dælt í vöðva á að dæla þeim djúpt í stóra vöðva til að forðast vefjarýrnun.

Inndæling í liði getur valdið altækum og staðbundnum aukaverkunum.

### **Ónæmisbælandi áhrif/aukið næmi fyrir sýkingum**

Barksterar geta aukið næmi fyrir sýkingum, dulið einkenni sýkinga og nýjar sýkingar geta komið fram meðan á meðferð stendur. Þegar barksterar eru notaðir minnkar mótstöðuaflið og erfitt getur verið að greina sýkinguna. Sýkingar með sjúkdómsvaldandi veirum, bakteríum, sveppum, frumdýrum eða ornum geta verið afleiðingar af meðferð með barksterum einum sér eða ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum sem hafa áhrif á frumubundið eða vessabundið ónæmi eða virkni daufkyrninga. Slíkar sýkingar geta verið vægar, en geta þó einnig verið alvarlegar og stundum banvænar. Tíðni sýkinga sem fylgikvilla eykst með auknum skömmtum af barksterum.

Ekki má gefa lyfið í liðvökva, sinabelg eða sin samtímis bráðum sýkingum.

Sjúklingar sem fá meðferð með ónæmisbælandi lyfjum eru næmari fyrir sýkingum en heilbrigðir einstaklingar. Til dæmis geta hlaupabóla og mislingar orðið alvarlegri og leitt til dauðsfalla hjá börnum sem ekki hafa verið bólusettt og fullorðnum sem fá meðferð með barksterum. Sjúklinga, sem fá ónæmisbælandi skammta af barksterum, á að upplýsa um að forðast hlaupabólu- og mislingasmit og leita ráða hjá lækni ef þeir verða útsettir fyrir smiti. Þetta er sérstaklega mikilvægt þegar um börn er að ræða.

Gefa má sjúklingum, sem fá ónæmisbælandi skammta af barksterum, deydd eða óvirkjuð bóluefni, en verkun þeirra getur verið skert. Sjúklinga sem fá skammta af barksterum sem ekki eru ónæmisbælandi má bólusetja eins og fyrirhugað er.

Við virka berkla á barksterameðferð að takmarkast við þau tilfelli þegar um er að ræða svæsna eða dreifða berkla, þar sem barksterarnir eru notaðir sem hluti af meðferðinni ásamt viðeigandi berklameðferð. Ef ábending er fyrir notkun barkstera handa sjúklingum með dulda berkla eða sjúklingum með jákvætt túberkulínpróf, skal hafa nákvæmt eftirlit með þessum sjúklingum, þar sem berklararnir geta blossað upp aftur. Við langvarandi barksterameðferð á að veita fyrirbyggjandi meðferð gegn berklum.

Ef rifampicín er notað til meðferðar við berklum, verður að reikna með því að rifampicín eykur umbrot barkstera í lifur. Þess vegna gæti verið nauðsynlegt að auka skammt barkstera.

Ekki má bólusetja sjúklinga gegn kúabólu meðan þeir fá barksterameðferð. Aðrar ónæmisáðgerðir ætti ekki heldur að framkvæma hjá sjúklingum á barksterameðferð, sérstaklega hjá þeim sem nota stóra skammta, vegna hættu á aukaverkunum á taugar og að ekki verði næg mótfnasvörun. Þó má framkvæma ónæmisáðgerðir hjá sjúklingum sem fá uppbótarmeðferð með barksterum, t.d. vegna Addisons-sjúkdóms.

Kaposi sarkmein geta komið fram hjá sjúklingum sem eru í barksterameðferð. Klínískur bati getur orðið ef barksterameðferð er hætt.

Þáttur barkstera í sýkingarlosti er umdeildur og fyrri rannsóknir hafa sýnt bæði gagnlega og skaðlega verkun. Nýrri rannsóknir benda til þess að viðbótarmeðferð með barksterum geti verið gagnleg fyrir

sjúklinga með staðfest sýkingarlost, sem samtímis sýna einkenni vanstarfsemi nýrnahettubarkar. Ekki er þó mælt með því að nota barkstera að staðaldri hjá sjúklingum með sýkingarlost. Kerfisbundin athugun á skammtíma meðferð með stórum skömmtum af barksterum styður ekki notkun hennar. Safngreining og vandleg skoðun gagna bendir til þess að lengri meðferð (5-11 dagar) með litlum skömmtum af barksterum geti dregið úr dánartíðni, sérstaklega hjá sjúklingum í sýkingarlosti sem háðir eru blóðþrýstingshækkandi lyfjum.

### **Ónæmiskerfi**

Ofnæmi getur komið fram. Gera skal viðeigandi varúðarráðstafanir áður en Depo-Medrol meðferð hefst, vegna mjög sjaldgæfra tilfella húðviðbragða og bráðaofnæmis- eða bráðaofnæmislíkra viðbragða hjá sjúklingum sem fengið hafa barkstera, sérstaklega ef sjúklingur hefur sögu um lyfjaofnæmi.

### **Innkirtlar**

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með barksterum og eru útsettir fyrir óvenju mikilli streitu er ráðlagt að gefa stærri skammta af hraðverkandi barksterum meðan á hinu streituvaldandi ástandi stendur og bæði fyrir það og eftir.

Skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg þegar sjúkdómur fer batnandi eða ef hann versnar vegna einstaklingsbundinnar svörunar sjúklinga við meðferðinni og ef sjúklingur verður fyrir andlegu eða líkamlegu álagi svo sem alvarlegri sýkingu, skurðaðgerð eða áverka. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingi allt upp í ár eftir að langtímameðferð eða meðferð með háum skömmtum barkstera lýkur (sjá kafla 4.2).

Langtímameðferð með lækningalegum skömmtum af barksterum getur leitt til bælingar á virkni undirstúku-heiladinguls-nýrnahettubarkar (síðkomin skerðing á starfsemi nýrnahettubarkar). Alvarleiki og varanleiki skerðingar á starfsemi nýrnahettubarkar er mismunandi milli sjúklinga og ræðst af skömmtum, skammtatíðni, lengd lyfjagjafar og lengd meðferðar með barksterum. Gjóf annan hvern dag eða sjaldnar getur dregið úr þessari aukaverkun.

Bráð skerðing á starfsemi nýrnahettubarkar, sem getur leitt til dauða, getur komið fram þegar meðferð með barksterum er hætt skyndilega. Því má draga úr skerðingu á starfsemi nýrnahettubarkar af völdum lyfja með því að minnka meðferðarskammta smátt og smátt. Þessi hlutfallslega (relative) vanstarfsemi getur varað svo mánuðum skiptir eftir að meðferð er hætt og því ber að hefja hormónameðferðina að nýju ef sjúklingur verður fyrir álagi á þessu tímabili.

Fráhvarfseinkenni sem ekki tengjast skerðingu á starfsemi nýrnahettubarkar geta komið fram þegar meðferð með barksterum er hætt skyndilega. Meðal þessara einkenna eru lystarleysi, ógleði, uppköst, svefnhöfgi, höfuðverkur, hiti, liðverkir, húðflögnun, vöðvaverkir, þyngdartap og/eða lágþrýstingur. Talið er að þessar aukaverkanir stafi frekar af skyndilegri breytingu á þéttni barkstera en of lágri þéttni barkstera.

Þar sem barkstera geta valdið Cushings heilkenni eða versnun þess á að forðast notkun barkstera hjá sjúklingum með þennan sjúkdóm.

Verkun barkstera er aukin hjá sjúklingum með vanstarfsemi í skjaldkirtli.

Bilkvæm lömun vegna eiturverkunar á skjaldkirtil (Thyrotoxic Periodic Paralysis (TPP)) getur komið fram hjá sjúklingum með ofvirkan skjaldkirtil og með blóðkalíumlækkun af völdum metýlprednisólóns.

Búast skal við TPP hjá sjúklingum sem fá meðferð með metýlprednisólóni og fá teikn eða einkenni vöðvaslappleika, einkum hjá sjúklingum með ofvirkan skjaldkirtil.

Ef grunur er um TPP verður að hefja strax eftirlit með blóðkalíummagni og veita viðeigandi meðferð til að tryggja eðlilegt magn kalíums í blóði.

## Efnaskipti og næring

Barksterar geta valdið insúlínviðnámi og þannig aukið blóðsykur, valdið versnun á sykursýki og aukið líkur á að sjúklingar sem fá langtímameðferð fái sykursýki. Þannig getur myndast aukin þörf fyrir insúlín eða sykursýkislyf til inntöku hjá sjúklingum sem fá meðferð við sykursýki.

## Geðræn vandamál

Geðraskanir geta komið fram eftir notkun barkstera, allt frá sælutilfinningu, svefnleysi, geðsveiflum, persónuleikabreytingum og alvarlegu þunglyndi upp í greinilegt geðrof. Tilfinningalegt ójafnvægi sem þegar er til staðar eða tilhneiging til geðtruflunar getur versnað við notkun barkstera.

Barksterar til altækra (systemic) notkunar geta leitt til geðraskana sem geta verið alvarlegar (sjá kafla 4.8). Einkennin koma yfirleitt fram innan fárra daga eða vikna frá upphafi meðferðar. Flest einkenni hverfa þegar skammtar eru minnkaðir eða notkun lyfsins hætt, þó hugsanlega sé þörf á sértækri meðferð. Tilkynt hefur verið um geðraskanir eftir að notkun barkstera er hætt, en tíðni þess er ekki þekkt. Sjúklingar/heilbrigðisstarfsmenn eiga að leita læknisfræðilegrar ráðgjafar ef geðraskanir koma fram, einkum ef grunur leikur á að um þunglyndi eða sjálfsvígshugleiðingar sé að ræða. Sjúklingar/heilbrigðisstarfsmenn eiga að hafa vakandi auga með hugsanlegum geðröskunum, sem fram geta komið meðan á altækri meðferð með barksterum stendur eða strax eftir að byrjað er að minnka skammta.

## Taugakerfi

Ekki á að nota barkstera handa sjúklingum með krampa.

Gæta skal varúðar við notkun barkstera hjá sjúklingum með vöðvaslensfár (myasthenia gravis). (Sjá einnig upplýsingar um vöðvakvilla í kaflanum Stoðkerfi og stoðvefur).

Tilkynt hefur verið um utanbastsfitusöfnun (epidural lipomatosis) hjá sjúklingum sem nota barkstera, einkum við notkun stórra skammta í langan tíma.

## Augu

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlækni til að meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera. Miðlægur vessandi sjónukvilli getur leitt til sjónuloss.

Langvarandi notkun barkstera getur orsakað ský á augasteini rétt fyrir innan augasteinshýði (subcapsular cataract) eða á augasteini (nuclear cataract) (sérstaklega hjá börnum), útstæð augu eða aukinn augnþrýsting, sem getur leitt til gláku með hugsanlegum skemmdum á sjóntaug og getur aukið líkur á fylgisýkingu í auga af völdum sveppa eða veira.

Barkstera á að nota með varúð handa sjúklingum með *herpes simplex* í auga, vegna hættu á rofi á hornhimnu.

## Hjarta

Aukaverkanir á hjarta- og æðakerfi af völdum sykurstera, svo sem blóðfituröskun og háþrýstingur, geta aukið líkur á því að sjúklingar, sem fá meðferð með barksterum og hafa fyrir áhættuþætti vegna hjarta- og æðakvilla, fái frekari aukaverkanir á hjarta- og æðakerfi ef stórir skammtar eru notaðir í langan tíma. Því ber að gæta varúðar við notkun barkstera hjá þessum sjúklingum og breyta meðferð til að lágmarka áhættu, auk þess að fylgjast náið með hjartastarfsemi ef þörf krefur.

Gæta skal varúðar við almenna (systemic) notkun barkstera hjá sjúklingum með langvinna vinstri hjartabilun og ekki beita slíkri meðferð nema brýna nauðsyn beri til.

## Æðar

Greint hefur verið frá segamyndun, þ.m.t. bláæðasegareki, við notkun barkstera. Því skal gæta varúðar við notkun barkstera hjá sjúklingum sem eru með eða eiga á hættu að fá segarekssjúkdóm.

Barkstera á að nota með varúð handa sjúklingum með háþrýsting.

### **Meltingarfæri**

Stórir skammtar af barksterum geta valdið bráðri brisbólgu.

Vísbendingar um orsakasamhengi milli notkunar barkstera og myndunar ætisára í meltingarvegi eru ekki ótvíræðar. Meðferð með barksterum getur þó dulið einkenni ætisára, þannig að götun eða blæðing getur orðið án teljandi sársauka. Meðferð með barksterum getur dulið lífhimnubólgu (peritonitis) og önnur einkenni sem tengjast sjúkdómi í meltingarfærum, eins og rofi, teppu og brisbólgu. Hætta á sárum í meltingarvegi eykst við samtímis notkun bólgueyðandi lyfja sem ekki eru sterar (NSAID-lyfja).

Barkstera á að nota með varúð handa sjúklingum með ósértæka sáraristilbólgu, ef hætta er á rofi, ígerð eða öðrum sýkingum sem geta valdið ígerð. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sarpbólgu í ristli (diverticulitis), nýlega samtengingu á þörmum eða virk eða dulin ætisár (ulcus pepticum) þegar barkstera eru notaðir sem einlyfja- eða viðbótarmeðferð.

### **Lifur og gall**

Verkun barkstera er aukin hjá sjúklingum með skorpulifur.

Metýlprednisólón gefið sem lotumeðferð í bláæð (yfirleitt með upphafsskammti  $\geq 1$  mg/dag) getur valdið lifrarskaða af völdum lyfjanotkunar, þar á meðal bráðri lifrabólgu eða hækkun á gildum lifrarendíma. Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um eitúrahríf á lifur. Tími að upphafi einkenna getur verið nokkrar vikur eða lengri. Í meirihluta skráðra tilfella hurfu aukaverkanirnar eftir að meðferð hafði verið hætt. Því er viðeigandi eftirlit nauðsynlegt.

### **Stoðkerfi og bandvefur**

Greint hefur verið frá bráðatilfellum vöðvakvilla (myopathy) eftir notkun barkstera í stórum skömmtum, flest tilfelli komu fram hjá sjúklingum með sjúkdóma sem hafa áhrif á taugaboð til vöðva (t.d. vöðvaslensfár) eða hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með tauga- og vöðvaslakandi lyfjum (t.d. pancuronium). Þessi bráðatilfelli af vöðvakvilla eru útbreidd, geta verið í augnvöðvum og öndunarvöðvum og geta leitt til útlimalömunar. Gildi kreatínínasa geta hækkað. Það getur tekið vikur til ár að ná klínískum framförum eða bata eftir að notkun barkstera er hætt.

Beinþynning er algengur en lítt greindur fylgikvilli langtímameðferðar með stórum skömmtum af barksterum.

Háð lengd meðferðar og þeirri skammtastærð sem notuð er má búast við neikvæðum áhrifum á efnaskipti kalsíums. Því er mælt með fyrirbyggjandi meðferð gegn beinþynningu og er hún einkum mikilvæg ef aðrir áhættuþættir eru fyrir hendi, þ.m.t. arfgeng tilhneiging, hár aldur, tíðahvörf, ófullnægjandi neysla próteins og kalsíums, miklar reykingar, ofneysla áfengis og lítil hreyfing. Fyrirbyggjandi meðferð byggist á fullnægjandi neyslu kalsíums og D-vítamíns, ásamt hreyfingu. Ef beinþynning er þegar fyrir hendi ber að íhuga viðbótarmeðferð.

### **Nýru og þvagfæri**

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með útbreitt herslismein þar sem aukin tíðni bráðrar nýrnabilunar hefur komið fram við notkun barkstera, þ.m.t. metýlprednisólóns.

Barkstera á að nota með varúð handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### **Rannsóknaniðurstöður**

Meðalstórir og stórir skammtar af hýdrókortisoni eða kortisoni geta hækkað blóðþrýsting, aukið salt- og vökvasöfnun og aukið útskilnað kalíums. Líkurnar á þessu eru minni ef um samtengdar afleiður barkstera er að ræða, nema þegar stórir skammtar eru notaðir. Íhuga skal saltsnautt og kalíumríkt fæði. Allir barkstera auka útskilnað kalsíums.

## **Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar**

Barkstera til altækrar notkunar á ekki að nota við meðhöndlun á heilaáverka.

### **Annað**

Þar sem aukaverkanir vegna barksterameðferðar eru háðar meðferðarlengd og skammtastærð skal meta skammt, meðferðarlengd og áhættu/ávinning fyrir hvern sjúkling fyrir sig. Eftir að metin hefur verið áhætta/ávinningur skal íhuga að skipta úr gjöf stungulyfs yfir í inntöku við langvarandi notkun barkstera.

Nota á eins litla skammta og mögulegt er til að ná meðferðarárangri og þegar hægt er að minnka skammta skal það gert smátt og smátt.

Hjá sumum sjúklingum geta barkstera haft áhrif á hreyfanleika og fjölda sáðfrumna.

Búast má við að samhliðanotkun með CYP3A hemlum, þ.m.t. lyfjum sem innihalda cobicistat, auki hættu á altækum aukaverkunum. Forðist samhliðanotkun nema ávinningur sé meiri en aukin áhætta á altækum aukaverkunum af völdum barkstera en þá skal fylgjast náið með því hvort sjúklingar verði fyrir altækum barksteraáhrifum (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem fá langtímameðferð skulu bera á sér skírteini þar sem fram kemur nafn lyfsins, hvenær meðferð hófst og nafn læknis eða sjúkrahúsdeildar.

Depo-Medrol inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Depo-Medrol getur minnkað viðbrögð á húðofnæmisprófum.

Eftir notkun almennra barkstera hefur verið tilkynnt um krómfíklaæxli (pheochromocytoma crises), sem getur verið lífshættulegt. Ekki á að gefa sjúklingum, sem vitað er til eða grunur leikur á um að séu með krómfíklaæxli, barkstera nema eftir ítarlegt mat á ávinningi og áhættu.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um æxlislýsuheilkenni (tumor lysis syndrome) hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma, þ.m.t. illkynja blóðsjúkdóma og föst æxli, eftir altæka notkun barkstera einna sér eða ásamt krabbameinslyfjum.

Fylgjast á vandlega með sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá æxlislýsuheilkenni, svo sem sjúklingum með æxli með hraðri frumuskjortingu, mikla æxlisbyrði og mikið næmi fyrir frumudrepani efnum, og gera viðeigandi varúðarráðstafanir.

### **Börn**

Þar sem notkun barkstera getur dregið úr vaxtarhraða og hindrað barksteramyndun hjá nýburum og börnum skal fylgjast vel með vexti og þroska þeirra ef um langtímameðferð er að ræða og aðeins beita slíkri meðferð við sérstaklega bráðum kvillum.

Smábörn og börn sem fá langtímameðferð eru í aukinni hættu á hækkuðum innankúpuþrýstingi.

Stórir skammtar barkstera geta leitt til brisbólgu hjá börnum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Metýlprednisólón er hvarfefni fyrir cytókróm P450 ensímkerfið (CYP) og er einkum umbrotið af CYP3A4-ensíminu. CYP3A4 er ríkjandi ensím í helsta undirhópi CYP í lifur fullorðinna manna. Það hvatar 6β-hýdróxyleringu stera, sem er nauðsynlegt skref í I. stigs umbrotum barkstera, bæði þeirra sem myndast í líkamanum og utanaðkomandi. Mörg önnur efni eru einnig hvarfefni fyrir CYP3A4 og sum þeirra hafa (eins og önnur lyf) reynt geta breytt umbrotum sykurstera með því að örva eða hindra CYP3A4-ensímið (tafla 2).

CYP3A4-hemlar – Lyf sem hamla virkni CYP3A4 draga almennt úr úthreinsun um lifur og auka plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4, þ.á m. metýlprednisólons. Ef CYP3A4-hemill er til staðar þarf því að stilla skammta metýlprednisólons til að forðast steraeitrun (tafla 2).

CYP3A4-örvar – Lyf sem örva virkni CYP3A4 auka almennt úthreinsun um lifur, sem leiðir til minnkaðrar plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4. Við samtímis gjöf getur verið nauðsynlegt að auka skammta metýlprednisólons til að ná tilætluðum árangri (tafla 2).

CYP3A4-hvarfefni – Ef önnur hvarfefni CYP3A4 eru til staðar getur metýlprednisólón haft áhrif á úthreinsun þeirra um lifur þannig að skammtabreytingar séu nauðsynlegar. Auknar líkur eru á að aukaverkanir sem sjást af lyfinu einu sér komi fram við samtímis gjöf (tafla 2).

Milliverkanir sem ekki tengjast CYP3A4 – Aðrar milliverkanir og verkanir sem tengjast metýlprednisólóni eru taldar upp í töflu 2 hér að neðan.

**Tafla 2. Mikilvægar milliverkanir/verkanir sem tengjast metýlprednisólóni**

Lyfjaflokkur - Lyf	Milliverkun/verkun
Sýklalyf - Ísóníazíð	CYP3A4-hemill. Ennfremur hefur metýlprednisólón hugsanlega áhrif sem geta aukið á hraða asetýleringar og úthreinsun ísóníazíðs.
Sýklalyf, berklalyf - RIFAMPICÍN	CYP3A4-örvi.
Segavarnarlyf (til inntöku)	Áhrif metýlprednisólons á segavarnarlyf til inntöku ery breytileg. Sést hafa bæði aukin og minnkuð áhrif segavarnarlyfja við samtímis notkun barkstera. Því ber að fylgjast með segamyndunarstuðli til að viðhalda æskilegri segavörn.
Flogaveikilyf – - CARBAMAZEPÍN	CYP3A4-örvi (og hvarfefni).
Flogaveikilyf – - FENÓBARBITAL - FENÝTÓÍN	CYP3A4-örvar.
Andkólnvirk lyf - TAUGA- OG VÖÐVASLAKANDI EFNI	Barksterar geta haft áhrif á verkun andkólnvirkra lyfja. 1) Tilkynnt hefur verið um bráðan vöðvakvilla í tengslum við samtímis notkun stórra skammta af barksterum og andkólnvirkra lyfja, þ.á m. tauga- og vöðvaslakandi efna (sjá kafla 4.4). 2) Verkun gegn tauga- og vöðvaslakandi verkun pancuroníums og vecuroníums hefur sést hjá sjúklingum sem nota barkstera. Búast má við þessari milliverkun við öll tauga- og vöðvaslakandi efni með samkeppnisverkun.
Kólnesterasahemlar	Sterar geta dregið úr verkun kólnesterasahemla í vöðvaslensfári (myasthenia gravis).
Sykursýkilyf	Þar sem barksterar geta aukið blóðsykur getur reynst nauðsynlegt að breyta skömmtum sykursýkilyfja.
Ógleðilyf - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-hemlar (og hvarfefni).
Sveppalyf - ÍTRAKÓNAZÓL - KETÓKÓNAZÓL	CYP3A4-hemlar (og hvarfefni).
Veirusýkingalyf - HIV-PRÓTEASAHEMLAR	CYP3A4-hemlar (og hvarfefni). 1) Próteasahemlar svo sem indinavír og ritonavír geta aukið plasmabéttni barkstera. 2) Barksterar geta örvað umbrot HIV-próteasahemla, sem leiðir til minnkaðrar þéttni þeirra í plasma.
Aukin áhrif á lyfjahvörf - COBICISTAT	CYP3A4-hemill.

Lyfjaflokkur - Lyf	Milliverkun/verkun
Aromatasahemlar - AMÍNÓGLÚTETIMÍÐ	Bæling nýrnahettubarkar af völdum amínóglútetímíðs getur valdið því að breytingar á innkirtlastarfsemi af völdum langvarandi meðferðar með barksterum verði verri en ella.
Kalsíumgangalokar - DILTÍAZEM	CYP3A4-hemill (og hvarfefni).
Getnaðarvarnalyf til inntöku - ETHINÝLESTRADÍÓL/ NORETHINDRÓN	CYP3A4-hemill (og hvarfefni).
Greipaldinsafi	CYP3A4-hemill.
Ónæmisbælandi lyf - CIKLOSPORÍN	CYP3A4-hemill (og hvarfefni) 1) Gagnkvæm hömlun umbrots sést við samtímis notkun ciklosporíns og metýlprednisólons, sem getur aukið plasmabættni annars hvors eða beggja efnanna. Því er líklegra að aukaverkanir sem tengjast þessum lyfjum komi fram ef þau eru notuð samtímis. 2) Krampar hafa komið fram við samtímis notkun ciklosporíns og metýlprednisólons.
Ónæmisbælandi lyf - CÝKLÓFOSFAMÍÐ	CYP3A4-hvarfefni.
Ónæmisbælandi lyf - TACROLÍMUS	CYP3A4-hvarfefni.
Makrólíð sýklalyf - KLARITRÓMYCÍN	CYP3A4-hemlar (og hvarfefni).
Makrólíð sýklalyf - ERYTRÓMYCÍN	CYP3A4-hemlar (og hvarfefni).
Makrólíð sýklalyf - TROLEANDOMYCÍN	CYP3A4-hemill.
Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) - háskammta ASPIRÍN (asetýlsalisýlsýra)	1) Við samtímis notkun barkstera og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) geta komið fram tilvik blæðinga frá meltingarvegi og myndunar ætisára. 2) Metýlprednisólón getur aukið úthreinsun stórra skammta af asetýlsalisýlsýru, sem getur leitt til minnkaðrar þéttni salisýlsýru í sermi. Þéttni salisýlsýru í sermi getur aukist ef hætt er að nota metýlprednisólón, en það getur aftur leitt til aukinnar hættu á salisýlsýrueitrun.
Lyf sem ekki eru kalíumsparandi	Ef barksterar eru notaðir samtímis lyfjum sem ekki eru kalíumsparandi (þ.á.m. þvagræsilyf og amfóterícín B) þarf að fylgjast vel með sjúklingunum með tilliti til kalíumskorts. Hætta á kalíumskorti er einnig aukin við samtímis notkun barkstera og amfóterícíns B, xantena og beta-2-virkra efna.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt að barksterar draga úr frjósemi (sjá kafla 5.3).

##### Meðganga

Nokkrar dýrarannsóknir hafa sýnt að ef kvendýrum eru gefnir barksterar geta þeir valdið fósturskemmdum. Barksterar sem gefnir eru þunguðum konum virðast þó ekki valda meðfæddum vansköpunum. Þar sem ekki hafa verið gerðar nægilegar rannsóknir á áhrifum metýlprednisólónnatriúms á æxlun hjá mönnum á einungis að nota Depo-Medrol á meðgöngu ef brýna nauðsyn ber til, þegar ávinningur fyrir móður vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir móðurina eða ófædda barnið.

Barksterar fara yfir fylgju. Í afturskyggri rannsókn kom í ljós aukin tíðni lítillar fæðingarþyngdar hjá börnum mæðra sem höfðu fengið meðferð með barksterum. Þetta þýðir að hætta á of lágri fæðingarþyngd er skammtaháð hjá mönnum og hægt er að draga úr henni með því að gefa lægri skammta af barksterum.

Fylgjast þarf vel með nýburum mæðra sem hafa fengið verulega skammta barkstera á meðgöngu, og meta með tilliti til einkenna um vanstarfsemi nýrnahettna. Þó skert starfsemi nýrnahettubarkar virðist sjaldgæf hjá nýburum sem útsettir hafa verið fyrir barksterum á meðgöngu þarf að fylgjast náið með nýburum sem hafa verið útsettir fyrir verulegum skömmtum barkstera.

Hjá börnum mæðra sem fengið hafa langvarandi meðferð með barksterum á meðgöngu hefur sést ský á auga.

Engin reynsla er af notkun barkstera í fæðingum.

### Brjóstagjöf

Depo-Medrol á eingöngu að nota handa konum með barn á brjósti ef brýna nauðsyn ber til og ef slíkt kemur til, skal hætta brjóstagjöf.

Barksterar skiljast út í brjóstamjólk. Barksterar sem skiljast út í brjóstamjólk geta hamlað vexti og raskað eigin framleiðslu sykurstera hjá brjóstmylkingnum.

Ekki hafa verið gerðar fullnægjandi rannsóknir á áhrifum barkstera á æxlun hjá mönnum. Því má ekki nota þetta lyf á meðgöngu, við brjóstagjöf eða hjá konum á barneignaraldri nema væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir móðurina, fósturvísinn eða fóstrið.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki hefur verið metið markvisst hvort barksterar hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Aukaverkanir svo sem yfirlíð, sundl, sjóntruflanir og þreyta geta komið fram eftir meðferð með barksterum. Ef það gerist ætti sjúklingurinn hvorki að aka eða nota vélar.

### 4.8 Aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun í mænuvökva/utanbasts: skúmbólga (arachnoiditis), starfrænn meltingarfærakvilli/röskun á starfsemi þvagblöðru, höfuðverkur, heilahimnubólga, minnkaður máttur í báðum fótleggjum (paraparesis)/þverlömun (paraplegia), krampaflog, skyntruflanir.

Aukaverkanir eru þær sömu og greint hefur verið frá við almenna meðferð með barksterum. Þær eru háðar skammti og meðferðarlengd. Aukaverkanirnar eru yfirleitt afturkræfar og dregur úr þeim við skammtaminnkun, sem yfirleitt er ákjósanlegra en að hætta meðferð.

Meira en 1% sjúklinga fá aukaverkanir af altækri (systemic) meðferð. Þær eru vegna kröftugrar sykursteraþerku. Algengustu aukaverkanirnar eru vegna hömlunar á starfsemi undirstúku/heiladinguls/nýrnahettubarkar, blóðkalíumskorts, uppsöfnunar natríums og bjúgs.

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b> Mjög algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Sýkingar.
Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Tækifærissýkingar, sýkingar á stungustað eftir inndælingu sem ekki er framkvæmd við smitgátar aðstæður, lífhimnubólga <sup>#</sup> .
<b>Blóð og eitlar</b> Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Hvítfrumnafjölgun.
<b>Önæmiskerfi</b> Algengar – mjög algengar ( $\geq 1/100$ )	

<p>Sjaldgæfar (<math>\geq 1/1.000</math> til <math>&lt; 1/100</math>)</p> <p>Mjög sjaldgæfar – Koma örsjaldan fyrir (<math>&lt; 1/1.000</math>)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)</p>	<p>Einkenni sýkinga dyljast, virkjun dulinna sýkinga (þ.á m. veirusýkingar svo sem herpes- og cýtomegalóveira, sveppasýkingar og berklar).</p> <p>Bráðaofnæmisviðbrögð, ópólsviðbrögð eða ofnæmisviðbrögð.</p> <p>Kýli án sýkingar.</p> <p>Lyfjaofnæmi.</p>
<p><b>Innkirtlar</b></p> <p>Algengar – Mjög algengar (<math>\geq 1/100</math>)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)</p>	<p>Hömlun á starfsemi undirstúku-heiladinguls-nýrnahettubarkar, með hættu á hlutfallslegri vanstarfsemi nýrnahettubarkar eftir að meðferð er hætt og meðferðartengd barksteraofvirkni. Myndun Cushing líkra einkenna, skert sykurþol, virkjun dulinnar sykursýki sem verður að staðfestri sykursýki.</p> <p>Bæling á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettuöxli, fráhrarfseinkenni (sterar).</p>
<p><b>Efnaskipti og næring</b></p> <p>Algengar – Mjög algengar (<math>\geq 1/100</math>)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)</p>	<p>Blóðkalíumskortur, uppsöfnun natríums, vökvaupsöfnun og bjúgur. Aukin þörf fyrir insúlín og sykursýkislyf til inntöku við sykursýkimeðferð.</p> <p>Blóðsýring, fituvefsæxli utan bastis, blóðlýting með blóðkalíumskorti, blóðfituröskun, fituupsöfnun, aukin matarlyst (getur valdið þyngdaraukningu).</p>
<p><b>Geðræn vandamál</b></p> <p>Sjaldgæfar (<math>\geq 1/1.000</math> til <math>&lt; 1/100</math>)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)</p>	<p>Geðraskanir (þ.á.m. dapurleiki, vellíðunartilfinning, svefnleysi, skapsveiflur, persónuleikabreytingar, geðtruflanir). Eftirtaldar aukaverkanir eru algengastar hjá börnum: skapsveiflur, óeðlileg hegðun og svefnleysi.</p> <p>Geðraskanir (þ.á.m. geðsveiflur, ávanabinding, sjálfsvígshugsanir). Geðrofsraskanir (þ.á m. ranghugmyndir, ofskynjanir og geðklofi), rugl, geðtruflun, kvíði, óeðlileg hegðun og piringur.</p>
<p><b>Taugakerfi</b></p> <p>Mjög sjaldgæfar – Koma örsjaldan fyrir (<math>&lt; 1/1.000</math>)</p>	<p>Aukinn innankúpuþrýstingur með doppubjúg [góðkynja innankúpuháþrýstingur], krampar, minnisleysi, vitsmunaröskun, sundl, höfuðverkur, sýndar-heilaæxli (pseudotumor cerebri).</p>
<p><b>Augu</b></p> <p>Sjaldgæfar (<math>\geq 1/1.000</math> til <math>&lt; 1/100</math>)</p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)</p>	<p>Ský á augasteini, baklægt, rétt fyrir innan augasteinshýði (posterior subcapsular), gláka.</p> <p>Útstæð augu, blinda tengd meðferð á vefjaskemmdum í andliti eða á höfði, æðu- og sjónukvilli, þokusýn (sjá kafla 4.4).</p>
<p><b>Eyru og völungarhús</b></p> <p>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)</p>	<p>Svimi.</p>
<p><b>Hjarta</b></p>	

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Hjartabilun hjá hjartveikum sjúklingum. Hjartsláttartruflanir.
<b>Æðar</b> Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Háþrýstingur.  Segamyndun, lágþrýstingur, hitasteypa.
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b> Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Lungnablóðrek, hiksti.
<b>Meltingarfæri</b> Algengar – Mjög algengar ( $\geq 1/100$ )  Mjög sjaldgæfar – Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/1.000$ )  Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Ætisár (ulcus pepticum) með hættu á rofi og blæðingu og versnun á magasári sem þegar var til staðar.  Meltingartruflanir.  Magablæðing, rof á þörmum, brisbólga, sárabólga í vélinda, bólga í vélinda, kviðverkir, þaninn kviður, niðurgangur, ógleði.
<b>Lifur og gall</b> Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Lifrabólga, aukning á fjölda lifrarensíma (t.d. aukning á alanínámínótransferasa (ALAT) og aspartat-amónótransferasa (ASAT)).
<b>Húð og undirhúð</b> Algengar – Mjög algengar ( $\geq 1/100$ )  Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Rýrnun á húð og undirhúð, cushing-líkar húðbreytingar með breyttri fitudreifingu, húðslit, ofhæring, depilblæðingar, flekkblæðing, húðrýrnun, þrymlabólur.  Ofsabjúgur, húðroði, ofsvitnun, útbrot, kláði, ofsakláði, aukið eða minnkað litarefni í húð, ofhæring.
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b> Algengar – Mjög algengar ( $\geq 1/100$ )  Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  Mjög sjaldgæfar – Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/1.000$ )  Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Vöðvaslappleiki, beinþynning. Vaxtarbæling hjá börnum.  Vöðvakvilli af völdum stera. Sjúkleg (pathological) beinbrot, drep án sýkingar.  Verkur eftir inndælingu (í lið, umhverfis lið og í sinaslíður) <sup>a</sup> .  Charcot-líkur liðsjúkdómur, beindrep, vöðvarýrnun, taugaliðkvilli, liðverkir, vöðvaverkir.
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b> Algengar – Mjög algengar ( $\geq 1/100$ )	Tíðatrufanir.
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> Algengar – Mjög algengar ( $\geq 1/100$ )  Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Seinkun á að sár grói, útlímabjúgur, píringur (hjá börnum).  Viðbrögð á stungustað, staðbundin bólga og roði eftir inndælingu í lið.

	Kýli á stungustað án sýkingar. Þreyta, slappleiki.
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Hækkuð gildi alkalísks fosfatasa. Þetta er afturkræft þegar meðferð lýkur. Aukinn augnþrýstingur. Skert sykurþol. Aukið kalsíum í þvagi, minnkuð viðbrögð á húðprófi, aukið karbamíð í sermi.
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b> Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Samfallsbrot í hrygg, sinarof (sérstaklega í hásin).

<sup>a</sup> Ekki MedDRA íðorð

<sup>#</sup>Skínubólga (peritonitis) getur verið fyrsta einkennum um sjúkdóm í meltingarfærum, eins og rof, teppu og brisbólgu (sjá kafla 4.4).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu beint til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## 4.9 Ofskömmun

Sjúkdómseinkenni:

Bráð ofskömmun barkstera, þ.m.t. Depo-Medrol, veldur ekki klínískum einkennum.

Tíð skömmun, í langan tíma, getur haft í för með sér Cushing-líkt ástand.

Tilkynningar um bráða eitrun og/eða dauða vegna ofskömmunar barkstera eru sjaldgæfar.

Ekki er álitid að ofskömmun barkstera í nokkra daga hafi skaðleg áhrif, nema skammtarnir séu gríðarlega stórir, svo framarlega sem ekki er einnig afstæð frábending fyrir meðferðinni, eins og hjá sjúklingum með sykursýki, gláku eða virkt ætisár (ulcus pepticum) eða hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með digitalis, segavarnarlyfjum (kúmarínafleiður) eða kalíumlosandi þvagræsilyfjum.

Meðferð:

Meðferð á einkennum fylgikvilla sem stafa af áhrifum barkstera á umbrot, undirliggjandi sjúkdóm, fylgisjúkdóma eða milliverkanir. Ekkert þekkt móteitur er til við ofskömmun. Veita á meðhöndlun samkvæmt einkennum, ásamt stuðningsmeðferð.

Metýlprednisólón skilst út með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykurhrífandi barksterar (glúkókortíkösteróíðar), ATC-flokkur: H 02 AB 04.

Metýlprednisólón er öflugur bólgueyðandi steri með meiri bólgueyðandi verkun og minni áhrif til örvunar salt- og vökvasöfnunar en prednisólón. Sykursteri með verkun gegn ofnæmi, ónæmisbælandi verkun og forðaverkun.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Depo-Medrol inniheldur torleystan asetatester af metýlprednisólóni. Við inndælingu Depo-Medrol fellur út forði af örkristöllum á stungustað, sem veldur því að frásög dreifist á nokkrar vikur.

Eftir gjöf í vöðva næst hámarksplasmaþéttni á fyrsta sólarhringnum, síðan fellur þéttin á 2-3 vikum.

Í rannsókn á 8 sjálfboðaliðum voru lyfjahvörf ákvörðuð eftir gjöf staks 40 mg skammts af Depo-Medrol í vöðva. Meðalgildi hámarksþéttni í plasma hjá þessum einstaklingum var  $14,8 \pm 8,6$  ng/ml, meðalgildi tímalengdar þar til hámarksþéttni náðist var  $7,25 \pm 1,04$  klukkustundir og meðalflatarmál undir blóðþéttiferlinum (AUC) var  $1354,2 \pm 424,1$  ng/ml  $\times$  klst (dagur 1-21).

Eftir gjöf í vöðva er hæsti styrkur í sermi  $1,48$   $\mu$ g/ml eftir 7,3 klst.

### Dreifing

Metýlprednisólón dreifist víða um vefi, fer yfir blóð-heilapröskuld og skilst út í brjóstamjólk. Sýnilegt dreifingarrúmmál er u.þ.b. 1,4 l/kg. Binding metýlprednisólóns við prótein í plasma hjá mönnum er u.þ.b. 77%.

### Umbrot

Metýlprednisólón er umbrotið í óvirk umbrotsefni í lifur hjá mönnum og eru þau helstu 20 $\alpha$ -hýdroxýmethýlprednisólón og 20 $\beta$ -hýdroxýmethýlprednisólón. Umbrot í lifur er einkum af völdum CYP3A4 enímsins (sjá upptalningu milliverkana sem byggja á umbrotum af völdum CYP3A4 í kafla 4.5).

Eins og mörg önnur hvarfefni CYP3A4 getur metýlprednisólón hugsanlega einnig verið hvarfefni fyrir „ATP-binding cassette“ (ABC) flutningspróteinið p-glykóprótein, sem hefur áhrif á dreifingu til vefja og milliverkanir við önnur lyf.

### Brotthvarf

Meðalhelmingunartími heildarmethýlprednisólóns er á bilinu 1,8-5,2 klukkustundir. Heildarúthreinsun er u.þ.b. 5-6 ml/mín/kg.

Skilst út með þvagi sem glúkóróníð, sulföt og samtengd efnasambönd. Einnig skilst lítill hluti út með saur og galli.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar úr hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi og eituráhrifum eftir endurtekna skammta sýna enga sérstaka áhættu fyrir menn. Eituráhrif sem sáust við endurtekna skammta eru eins og vænst er eftir viðvarandi útsetningu fyrir utanaðkomandi sterahormónum úr nýrnahettuberki.

### **Krabbameinsvaldandi áhrif**

Krabbameinsvaldandi áhrif metýlprednisólóns hafa ekki verið formlega metin hjá nagdýrum.

### **Stökkbreytandi áhrif**

Eiturverkun á erfðaeefni af völdum metýlprednisólóns hefur ekki verið formlega metin. Metýlprednisólónsulfonat, sem er svipað að byggingu og metýlprednisólón, hefur ekki sýnt stökkbreytandi áhrif í takmörkuðum rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni.

### **Eituráhrif á æxlun**

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta af barksterum hjá rottum hafa sýnt minni frjósemi. Karlrottur sem fengu barksteraskammta 0,10 og 25 mg/kg/dag undir húð einu sinni á dag í 6 vikur voru paraðar saman við kvenrottur sem fengu enga meðferð. Stærri skammturinn var minnkaður í 20 mg/kg/dag eftir 15. dag. Minni mökunartappar (copulatory plugs) sáust, sem gæti hafa

verið afleiðing af minnkaðri þyngd aukalíffæra æxlunarfæra (accessory reproductive organs). Hreiðrunum og lifandi fósturum fækkaði.

Sýnt hefur verið fram á að barksterar geta valdið vansköpun hjá mörgum tegundum ef þeir eru gefnir í skömmtum sem samsvara skömmtum handa mönnum. Í rannsóknum á æxlun hjá dýrum var sýnt fram á að barksterar svo sem metýlprednisólón auka vansköpun (klofinn gómur, vansköpun á beinagrind), fósturlát (t.d. fósturvisnun (resorptions) og draga úr vexti í móðurkviði.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð.  
Makrógól 3350.  
Mýristýl-Gamma-picóliniumhýdróklóríð.  
Vatn fyrir stungulyf.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda eða þynna Depo-Medrol með öðrum lausnum. Skoða á öll stungulyf, þ.m.t. Depo-Medrol, með tilliti til agna og mislitunar fyrir gjöf, ef lausnin og umbúðirnar leyfa.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hettuglas, áfyllt sprauta.

#### Pakkningastærðir

1 hettuglas með 1 ml, 2 ml eða 5 ml stungulyfi, dreifu,  
1 áfyllt sprauta með 2 ml stungulyfi, dreifu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun.**

Hristist vandlega fyrir notkun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer ApS  
Lautrupvang 8  
2750 Ballerup  
Danmörk.

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

MTnr 691220 (IS).

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. desember 1972.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. maí 2010.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

14. mars 2025.