

1. LEGEMIDLETS NAVN

Medrol 4 mg tabletter
Medrol 16 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Methylprednisolon 4 mg, resp. 16 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Laktosemonohydrat, sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Tabletter 4 mg: Ovale, elliptiske, hvite tabletter preget med "MEDROL 4" på den ene siden og et delekorset på den andre siden. Delekorset er kun for å lette delingen som gjør det enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

Tabletter 16 mg: Elliptiske, konvekse, hvite tabletter preget med "MEDROL 16" på den ene siden og et delekorset på den andre siden. Delekorset er kun for å lette delingen som gjør det enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primært til behandling av akutte lidelser hvor antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt tilsiktes. Allergiske og reumatoide tilstander. Også ved visse kollagenoser og visse hud-, øye-, gastrointestinale-, respiratoriske-, hematologiske- og neoplastiske sykdommer. Enkelte ødematøse tilstander.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Initialdosen kan variere avhengig av sykdommen som behandles og pasientens respons. Initialdosen bør tilpasses inntil man får en tilfredsstillende respons. Hvis en ikke oppnår tilfredsstillende klinisk respons etter en viss tid bør pasienten overføres til annen passende behandling. Ved enkelte sykdommer kan man med fordel gi vedlikeholdsdosen som dobbel dagsdose, gitt én gang annenhver morgen.

Reumatiske lidelser: Initialt: 4-16 mg. Vedlikeholdsdose: 4-12 mg.

Allergiske lidelser: Initialt: 12- 40 mg. Vedlikeholdsdose: 4-16 mg.

Doseringen bør ofte økes før, under og etter stressituasjoner. Pasienten bør informeres om at dosen bør økes ved feber. Reduksjon av døgndosen bør skje trinnvis, ikke mer enn 2-4 mg hver tredje til syvende dag til lavest mulig vedlikeholdsdose oppnås, eller til behandlingen helt kan seponeres.

4.3 Kontraindikasjoner

Medrol er kontraindisert:

- hos pasienter som har systemiske soppinfeksjoner
- hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av levende eller svekkede vaksiner er kontraindisert hos immunsupprimerte pasienter

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Komplikasjoner ved glukokortikoidbehandling avhenger av dose og varighet av behandlingen, og en nytte-risikovurdering må derfor foretas i hvert enkelt tilfelle, for å avgjøre dosering, varighet av behandlingen, og hvorvidt det skal gis daglig eller intermitterende behandling.

Lavest mulig dose som gir effektiv behandling skal gis. Ved en eventuell dosereduksjon skal dette gjøres gradvis.

Immunsuppressiv effekt / økt mottakelighet for infeksjoner

Kortikosteroider kan undertrykke binyrebarkfunksjonen og medføre fare for insuffisiens ved for rask seponering, spesielt etter langtidsbehandling. Ved stress kan dette føre til livstruende situasjoner, og seponering bør bare forekomme etter forutgående reduksjon av dosen. Pasienter som får behandling med kortikosteroider bør, dersom de utsettes for uvanlige stressituasjoner, gis økt dosering av hurtigvirkende kortikosteroider før, under og etter disse situasjonene.

Kortikosteroider kan øke mottakeligheten for infeksjoner og maskere enkelte tegn på infeksjon, og nye infeksjoner kan oppstå under bruk. Pasientene bør derfor observeres nøye og antibakteriell behandling innsettes hvis infeksjoner oppstår.

Pasienter som behandles med legemidler som demper immunforsvaret er mer mottakelige for infeksjoner enn friske individer. For eksempel kan vannkopper og meslinger få et mer alvorlig og av og til dødelig utfall hos ikke-immuniserte barn og voksne som bruker kortikosteroider.

Kortikosteroider skal brukes med stor forsiktighet hos pasienter med kjente eller mistenkte parasittære infeksjoner som for eksempel skyldes rundorm (*Strongyloides*). Hos slike pasienter kan kortikosteroid-indusert immunosuppresjon føre til *Strongyloides* hyperinfeksjon med stor spredning av larver, ofte fulgt av alvorlig enterokolitt og potensielt dødelig gram-negativ sepsis.

Administrasjon av levende, eller svekket levende vaksiner er kontraindisert hos pasienter som får immunsuppressive kortikosteroiddoser, på grunn av mulige nevrologiske komplikasjoner og manglende antistoffsvar.

Bruk ved aktiv tuberkulose bør begrenses til livstruende tilstander der det gis sammen med spesifikke tuberkulosemidler. Hvis kortikosteroider er indisert ved samtidig latent tuberkulose eller tuberkulinreaktivitet, bør pasienten følges opp mht. residiv. Ved langtidsbehandling bør kjemoprophylakse gis.

Kaposi sarkom er observert hos pasienter som behandles med kortikosteroider. Seponering av kortikosteroider kan gi klinisk remisjon.

Bruk av kortikosteroider ved septisk sjokk har vært omstridt, og tidligere studier rapporterte om både fordelaktige og skadelige effekter. Tillegg av kortikosteroider har i den senere tid vært ansett som fordelaktig hos pasienter med septisk sjokk som viser tegn til binyrebarksvikt. Rutinemessig bruk ved septisk sjokk er imidlertid ikke anbefalt, og en systematisk gjennomgang konkluderer med at korttidsbehandling med høydose kortikosteroider ikke er egnet behandling. Meta-analyser og

gjennomgang viser imidlertid at behandling av lengre varighet (5 - 11 dager) med lavdose kortikosteroider kan gi redusert dødelighet, spesielt ved vasopressor-avhengig septisk sjokk.

Ved bruk til sjokkbehandling bør kortikosteroider gis i tillegg til annen behandling (korreksjon av væske- og elektrolytt balansen, antibiotika o.l.).

Effekter på immunsystemet

Allergiske reaksjoner kan oppstå. Sjeldnere tilfeller av hudreaksjoner og anafylaktiske/ anafylaktoide reaksjoner er rapportert hos pasienter som får kortikosteroidbehandling, og de nødvendige forholdsregler bør tas før administrering, spesielt hvis pasienten tidligere har vært allergisk overfor noe legemiddel.

Endokrine effekter

Farmakologiske doser av kortikosteroider gitt over lengre perioder kan resultere i undertrykking av HPA-aksen (hypotalamus-hypofyse-binyrer) (sekundær binyrebarksvikt). Grad og varighet av binyrebarksvikten varierer hos den enkelte pasient, og avhenger av dose, doseringshyppighet og tidspunkt for administrering, samt varighet av glukokortikoid-behandlingen. Binyrebarksvikten kan minimaliseres ved å gi dobbel dagsdose én gang annenhver morgen (se pkt. 4.2).

Brå avslutning av glukokortikoidbehandling kan føre til akutt binyrebarksvikt med mulig dødelig utgang.

Akutt binyrebarksvekkelse med fatalt utfall kan i tillegg oppstå ved rask seponering av glukokortikoider. Legemiddelindusert sekundær binyrebarksvekkelse kan derfor minskes ved en gradvis nedtrapping av dosen. Denne typen relativ svekkelse kan vedvare i flere måneder etter seponering. Derfor bør hormonbehandling gjenopptas dersom det oppstår stressituasjoner i løpet av perioden.

Steroid "seponeringssyndrom" som tilsynelatende ikke er relatert til binyrebarksvekkelse kan også oppstå som følge av plutselig seponering av glukokortikoider. Dette syndromet gir symptomer som: anoreksi, kvalme, oppkast, letargi, hodepine, feber, leddsmerter, hudavskalling, myalgi, vekttap og/eller hypotensjon. Disse symptomene antas å være forårsaket av en plutselig endring i glukokortikoidkonsentrasjon og ikke av lave kortikosteroidnivåer.

Glukokortikoider kan utløse eller forverre Cushings syndrom, og bør unngås hos pasienter med Cushings sykdom.

Hos pasienter med hypotyreoidisme vil kortikosteroider ha en forsterket effekt.

Stoffskifte og ernæring

Metylprednisolon bør brukes med forsiktighet ved diabetes mellitus. Kortikosteroider, inkludert metylprednisolon, kan øke blodsukkernivået og forverre eksisterende diabetes. Pasienter som får langtidsbehandling med kortikosteroider kan være mer utsatt for å utvikle diabetes mellitus.

Pasienter med diabetes kan få økt behov for insulin eller perorale blodsukkersenkende medisiner.

Psykiatriske effekter

Psykiatriske forstyrrelser kan opptre ved behandling med kortikosteroider, varierende fra eufori, søvnløshet, humørsvingninger, personlighetsforandringer og alvorlig depresjon, til åpenbare psykotiske manifestasjoner. I tillegg kan emosjonell ustabilitet eller psykotiske tendenser forverres ved bruk av kortikosteroider.

Potensielt alvorlige psykiatriske bivirkninger kan forekomme ved systemisk behandling med steroider (se pkt. 4.8). Symptomer vil typisk kunne oppstå i løpet av noen dager eller uker etter behandlings-

start. De fleste symptomene vil forsvinne ved dosereduksjon eller seponering, men spesifikk behandling kan være nødvendig.

Psykologiske effekter med ukjent frekvens er rapportert ved seponering av kortikosteroider. Pasienter og pårørende bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom psykologiske symptomer forekommer hos pasienten, spesielt ved mistanke om depresjon eller selvmordstanker. Pasienter/ omsorgspersoner bør også være oppmerksomme på eventuelle psykiatriske forstyrrelser som kan oppstå enten under eller umiddelbart etter dosereduksjon eller seponering av systemisk steroidbehandling.

Nevrologiske effekter

Kortikosteroider bør gis med forsiktighet til pasienter som lider av krampeanfallet og hos pasienter med myasthenia gravis (se også informasjon vedrørende myopati i under "Effekter på muskler og skjelett".)

Effekter på øye

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med okulær Herpes simplex, pga. mulig corneaperforasjon.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topiske kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topiske kortikosteroider.

Langvarig bruk av kortikosteroider kan føre til bakre subkapsulær katarakt (grå stær) og nukleær katarakt (spesielt hos barn), eksoftalmus, eller økt intraokulært trykk som kan resultere i glaukom med mulig skade på synsnerven. Det kan også være økt forekomst av sekundære sopp- eller virusinfeksjoner i øyet hos pasienter som behandles med glukokortikoider.

Sentral serøs chorioretinopati har forekommet i sammenheng med kortikosteroidbehandling. Dette kan føre til netthinneavløsning.

Effekter på hjertet

Kardiovaskulære bivirkninger relatert til glukokortikoider, som dyslipidemi og hypertensjon, kan ved høye doser og langvarig bruk utsette pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer for ytterligere kardiovaskulære bivirkninger. Kortikosteroider bør derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter, og risikominimeringstiltak og eventuell herteovervåking bør iverksettes om nødvendig. Lav dose og alternerende dosering kan redusere forekomsten av komplikasjoner relatert til kortikosteroidbehandling (se pkt. 4.2).

Systemiske kortikosteroider bør brukes med forsiktighet ved hypertensjon, og kun hvis strengt nødvendig hos pasienter med hjertesvikt.

Vaskulære effekter

Det har blitt rapportert om trombose, inkludert venøs tromboembolisme, ved bruk av kortikosteroider. Kortikosteroider bør derfor brukes med varsomhet hos pasienter som har tromboemboliske sykdommer, eller kan være disponert for dette.

Gastrointestinale effekter

Høye doser av kortikosteroider kan forårsake akutt pankreatitt.

Det er ikke allmenn enighet om hvorvidt kortikosteroider i seg selv er årsak til magesår som oppstår under behandling. Glukokortikoider kan imidlertid skjule symptomer på magesår, slik at perforasjon eller blødning kan oppstå uten betydelig smerte. Glukokortikoidbehandling kan maskere peritonitt

eller andre tegn eller symptomer forbundet med gastrointestinale lidelser som perforasjon, obstruksjon eller pankreatitt. Kombinasjon med NSAIDs øker risikoen for å utvikle gastrointestinale sår.

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet ved uspesifikk ulcerøs kolitt, dersom det er en risiko for perforasjon, abscess eller annen pyogen infeksjon. Brukes også med forsiktighet ved divertikulitt, nyopererte tarmanastomoser, aktiv eller latent ulcus pepticum.

Effekter på lever og galleveier

Det har i sjeldne tilfeller blitt rapportert om sykdommer i lever og galleveier. I flesteparten av tilfellene var disse reversible etter at behandlingen ble avbrutt. Overvåking er derfor nødvendig.

Hos pasienter med cirrhose vil kortikosteroider ha en forsterket effekt.

Effekter på muskler og skjelett

Akutt myopati er rapportert ved bruk av høye doser kortikosteroider, og oppsto oftest hos pasienter med neuromuskulær transmisjonssykdom (for eksempel myasthenia gravis), eller hos pasienter som får samtidig behandling med antikolinergika som nevrologiske blokkere (for eksempel pankuron) (se pkt. 4.5). En slik akutt myopati er universell, kan involvere okulær og respiratorisk muskulatur og gi kvadriparese. Forhøyet kreatinkinase kan forekomme. Etter seponering av kortikosteroider kan det ta fra noen uker til flere år før man ser en klinisk forbedring eller komplett remisjon.

Vær oppmerksom på risikoen for utvikling av osteoporose som er forbundet med langtidsbruk av store doser glukokortikoider (se pkt. 4.8).

Effekter på nyre og urinveier

Pasienter med systemisk sklerose må vise forsiktighet (dvs. blodtrykk og nyrefunksjon [s-kreatinin] bør kontrolleres regelmessig) fordi man har sett økt forekomst av akutt nyresvikt, kalt SRC (Scleroderma Renal Crisis) ved bruk av daglige doser på 15 mg eller mer av prednisolon. Hos pasienter med systemisk sklerose som har brukt metylprednisolon, er det rapportert om enkelt-tilfeller av SRC, der en årsakssammenheng med metylprednisolon ikke kunne utelukkes.

Kortikosteroider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Undersøkelser

Moderate eller høye doser av hydrokortison eller kortison kan forårsake økt blodtrykk, natrium- eller væskeretensjon, samt økt utskillelse av kalium. Ved bruk av syntetiske derivater forekommer dette sjeldnere, unntatt ved bruk av høye doser. Saltfattig kosthold og tilskudd av kalium kan være nødvendig. Kortikosteroider gir økt utskillelse av kalsium.

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Systemiske kortikosteroider er ikke indisert for, og skal derfor ikke brukes til behandling av hjernetraumer.

Bruk til barn

Vekst og utvikling hos spedbarn og barn skal følges nøye ved langvarig kortikosteroidbehandling. Veksthemming kan forekomme hos barn som får langtidsbehandling med daglige, oppdelte doser med glukokortikoider, og slik behandling skal kun brukes ved de mest presserende indikasjoner. Disse bivirkningene kan vanligvis unngås eller minimaliseres ved dosering annenhver dag, med én dobbel dagsdose om morgenen (se pkt. 4.2).

Spedbarn og barn som er under langvarig kortikosteroidbehandling er spesielt utsatt for økt intrakranielt trykk.

Høye doser med kortikosteroider kan føre til pankreatitt hos barn.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.5).

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av acetylsalisylsyre og NSAIDs i kombinasjon med kortikosteroider.

Pasienter med feokromocytom har økt risiko for hypertensiv krise. Tilstanden feocytokrom krise kan være dødelig, og har blitt rapportert etter administrering av systemiske kortikosteroider. Ved mistanke om eller identifisert feokromocytom, skal det gjøres en vurdering av nytte/risiko før administrering av kortikosteroider.

Etter markedsføring er det rapportert om tumorlysesyndrom (TLS) hos pasienter med maligniteter, inkludert hematologiske maligniteter og solide tumorer, etter bruk av systemiske kortikosteroider alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler. Pasienter med høy risiko for TLS, slik som pasienter med tumorer som har høy proliferasjonsrate, stor tumorbyrde og høy sensitivitet overfor cytotoxiske midler, bør overvåkes nøye og passende forholdsregler bør tas.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Medrol inneholder laktose og sukrose.

Laktose:

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Sukrose:

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Påvirkning av mannlig og kvinnelig fertilitet: Se pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amming.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metylprednisolon er et cytokrom P450 enzym (CYP) substrat, og metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4-enzymet. CYP3A4 er det dominerende enzymet i den mest omfattende CYP subgruppen i lever hos voksne. Det katalyserer 6 β -hydroksylering av steroider, det viktigste fase I metaboliserings-trinnet for både endogene og syntetiske kortikosteroider. Mange andre preparater er også substrater av CYP3A4, og enkelte av dem er vist å endre glukokortikoidmetabolismen ved å oppregulere eller hemme CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hemmere

Legemidler som hemmer CYP3A4 aktivitet reduserer hepatisk clearance og øker plasmakonsentrasjonen av CYP3A4-substrater som metylprednisolon. Ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere bør metylprednisolon-dosen titreres for å unngå steroidtoksisitet.

CYP3A-indusere

Legemidler som induserer CYP3A4-aktivitet øker hepatisk clearance, og gir en redusert plasmakonsentrasjon av legemidler som er CYP3A4-substrater. Samtidig administrering kan nødvendiggjøre en doseøkning av metylprednisolon for å oppnå ønsket resultat.

CYP3A4-substrater

Ved samtidig bruk av andre CYP3A4-substrater, kan hepatisk clearance av metylprednisolon påvirkes, med påfølgende behov for dosejustering. Bivirkninger som sees ved bruk av hvert enkelt legemiddel separat vil kunne ha en høyere forekomst ved samtidig administrering.

Effekter som ikke er mediert av CYP3A4

Andre interaksjoner og effekter som forekommer ved bruk av metylprednisolon er beskrevet i tabell 1 under.

Tabell 1 gir en oversikt og beskrivelse av de mest vanlige og/eller klinisk relevante legemiddelinteraksjoner eller effekter av metylprednisolon.

Tabell 1. Viktige interaksjoner/effekter av andre legemidler med metylprednisolon

Legemiddelklasse eller type - Legemiddel eller virkestoff	Interaksjon / effekt
Antiinfektiva ISONIAZID	CYP3A4-hemmer. I tillegg kan metylprednisolon gi en mulig økning av acetyleringshastigheten og clearance av isoniazid.
Antibiotika, tuberkulosemidler - RIFAMPICIN	CYP3A4-induser
Antikoagulantia (orale)	Effekten av metylprednisolon på orale antikoagulantia varierer. Rapporter viser økt, så vel som redusert effekt av antikoagulantia når de gis sammen med kortikosteroider. Koagulasjonsparametere bør derfor monitoreres for å opprettholde ønsket antikoagulerende effekt.
Krampestillende midler - KARBAMAZEPIN	CYP3A4-induser (og substrat)
Krampestillende midler - FENOBARBITAL - FENYTOIN	CYP3A4-indusere
Antikolinergika - NEVROMUSKULÆRE BLOKKERE	Kortikosteroider kan påvirke effekten av antikolinergika. 1) Akutt myopati er rapportert ved samtidig bruk av høye doser kortikosteroider og antikolinergika, som neuromuskulære blokkere (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon) 2) Det er sett en antagonistisk effekt av kortikosteroider på neuromuskulære blokkere som pankuron og vekuron. Denne interaksjonen kan forventes med alle konkurrerende nevromuskulære blokkere.
Antikolinesteraser	Steroider kan gi redusert effekt av antikolinesteraser ved myastenia gravis.
Antidiabetika	Kortikosteroider kan øke blodsukkernivået og dosejustering av antidiabetika kan derfor være påkrevd.
Antiemetika - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-hemmere (og substrater)
Fungicider - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	CYP3A4-hemmere (og substrater)
Antivirale midler HIV-PROTEASEHEMMERE	CYP3A4-hemmere (og substrater) 1. Proteasehemmere som indinavir og ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider. 2. Kortikosteroider kan indusere metabolisme av HIV-protease hemmere, og derved gi reduserte plasmakonsentrasjoner av disse.
Farmakokinetiske forsterkere - KOBICISTAT	CYP3A4-hemmer
Aromatasehemmere AMINOGLUTETIMID	Aminoglutetimid-indusert binyrebarksuppresjon kan gi ytterligere endokrine forandringer som skyldes langvarig glukokortikoid behandling
Kalsiumblokkere - DILTIAZEM	CYP3A4-hemmere (og substrater)
Antikonseptiva	

Legemiddelklasse eller type - Legemiddel eller virkestoff	Interaksjon / effekt
- ETINYLØSTRADIOL/ NORETINDRON	CYP3A4-hemmere (og substrater)
- JOHANNESURT - GRAPEFRUKTJUICE	CYP3A4-induser CYP3A4-hemmer
Immunmodulerende midler - CIKLOSPORIN	CYP3A4-hemmere (og substrater) 1) Det oppstår en gjensidig hemming av metabolismen av metylprednisolon og ciklosporin ved samtidig bruk av disse legemidlene, og dermed en høyere forekomst av bivirkninger enn om legemidlene blir gitt separat. 2) Kramper er sett ved samtidig bruk av metylprednisolon og ciklosporin.
Immunmodulerende midler - CYKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	CYP3A4-substrater
Makrolidantibiotika - KLARITROMYCIN - ERYTROMYCIN	CYP3A4-hemmere (og substrater)
Makrolidantibiotika - TROLEANDOMYCIN	CYP3A4-hemmer
NSAIDs (ikke-steroid antiinflammatoriske midler) - høydose acetylsalisylsyre	1) Det kan være en økt forekomst av gastrointestinale blødninger og sår dannelse ved bruk av kortikosteroider sammen med NSAIDs. 2) Metylprednisolon kan øke clearance av høydose acetylsalisylsyre, som kan føre til nedsatte serumnivåer av salisylat. Seponering av metylprednisolon kan øke risikoen for salisylat-toksisitet, når clearance igjen normaliseres.
Kaliumsparende midler	Når kortikosteroider gis samtidig med kaliumsparende midler (dvs. diuretika) bør pasienten monitoreres nøye med tanke på hypokalemi. Det er også en økt risiko for hypokalemi ved samtidig bruk av amfotericin B, xantiner, eller beta2-agonister.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Dyrestudier har vist teratogene effekter av kortikosteroider (se pkt. 5.3). Relevans ved human bruk er ikke fullstendig avklart, men hittil er det ikke påvist økt forekomst av medfødte misdannelser etter bruk av kortikosteroider i svangerskapet. Kortikosteroider passerer placenta. Etter langtidsbehandling av gravide med kortikosteroider er det blitt påvist redusert fødsels- og placentavekt, og risiko for binyrebarksuppresjon hos det nyfødte barnet.

Metylprednisolon skal kun brukes under graviditet dersom fordelene for moren oppveier risikoen for fosteret.

Selv om binyreinsuffisiens synes å forekomme sjelden hos spedbarn eksponert for kortikosteroider in utero, må de som utsettes for store doser med kortikosteroider overvåkes nøye for tegn på binyreinsuffisiens.

Det foreligger ingen kjente effekter av kortikosteroider på fødselsveer eller forløsning.

Ved langtidsbehandling med kortikosteroider hos moren under svangerskapet er det sett katarakter hos det nyfødte barnet.

Amming:

Metylprednisolon går over i morsmelk. Risiko for å påvirke barnet er tilstede ved bruk av terapeutiske doser, da kortikosteroider kan hemme vekst og forstyrre den endogene glukokortikoidproduksjonen hos spedbarn som ammes. Amming frarådes når det er nødvendig at mor bruker kortikosteroider.

Fertilitet:

Kortikosteroider er vist å gi redusert fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Kvinner: Etter behandling med kortikosteroider er det rapportert menstruasjonsforstyrrelser og amenoré, men påvirkning på fertilitet er ikke bekreftet. *Menn:* Langvarig behandling med kortikosteroider kan hemme spermatogenesis (redusert produksjon, samt nedsatt motilitet av sædcellene). Endring i fertilitet hos menn har derimot ikke blitt rapportert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Effekten av kortikosteroider på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er ikke undersøkt. Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men svimmelhet, vertigo, synsforstyrrelser og tretthet kan oppstå etter bruk av kortikosteroider. Pasienter med slike bivirkninger bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Svært vanlige ($>1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), ikke kjent (kan ikke estimeres utfra tilgjengelige data).

MedDra system organklasse	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjon
	Ikke kjent	Opportunistisk infeksjon, f.eks. aktivering av latent tuberkulose peritonitt ^a
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Leukocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Hypersensitivitet (legemiddel-indusert), anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon
Endokrine sykdommer	Vanlige	Cushing-lignende symptombylde, suppresjon av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen), binyrebarkatrofi
	Ikke kjent	Nedsatt hypofysefunksjon, 'steroid-seponeringssyndrom'
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Væske- og natriumretensjon
	Ikke kjent	Metabolsk acidose, hypokalemisk alkalose, diabetes mellitus kan forverres og latent diabetes bli manifest, dyslipidemi, redusert glukosetoleranse, økt behov for insulin (eller peroralt antidiabetikum), økt appetitt (som kan føre til vektøkning), hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Affektive forstyrrelser (inkludert depresjon og eufori)
	Ikke kjent	Affektive forstyrrelser (inkludert økt sårbarhet, legemiddelavhengighet, selvmordstanker), psykotiske

MedDra system organklasse	Frekvens	Bivirkninger
		lidelser (inkludert mani, vrangforestillinger, hallusinasjoner og schizofreni), psykotisk oppførsel, psykiske forstyrrelser, personlighetsforandringer, forvirring, angst, humørsvingninger, unormal oppførsel, søvnløshet, irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent	Epidural lipomatose, økt intrakranielt trykk (med papilleødem), anfall, hukommelsestap, kognitive forstyrrelser, svimmelhet, hodepine
Øyesykdommer	Vanlige	Katarakt
	Sjeldne	Tåkesyn (se også pkt. 4.4)
	Ikke kjent	Chorioretinopati, glaukom, eksoftalmus
Sykdommer i øre og labyrint	Ikke kjent	Vertigo
Hjertesykdommer	Ikke kjent	Hjertesvikt (hos disponerte pasienter)
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Ikke kjent	Trombotiske hendelser, hypotensjon, rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent	Pulmonær embolisme, hikke
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesår ^b
	Ikke kjent	Tarmperforasjon, mageblødning, pankreatitt, ulcerøs øsofagitt, øsofagitt, abdominal distensjon, abdominal smerte, diaré, dyspepsi, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Økte leverenzymmer (f.eks. økt ALAT og ASAT)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Hudatrofi, akne
	Ikke kjent	Angioødem, hirsutisme, petekkier, ekkymose, erytem, hyperhidrose, striae, utslett, kløe, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelsvakhet, veksthemming
	Ikke kjent	Myalgi, myopati, muskelatrofi, osteoporose, osteonekrose, patologisk fraktur, nevropatisk artropati, artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent	Glykosuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Svekket sårtilheling
	Ikke kjent	Perifert ødem, utmattelse, utilpasshet
Undersøkelser	Vanlige	Hypokalemi
	Ikke kjent	Økt intraokulært trykk, redusert karbohydrattoleranse, økt kalsium i

MedDra system organklasse	Frekvens	Bivirkninger
		urin, økt alkalisk fosfatase (ALP), økt blodurea, nedsatt respons på hudtester ^c
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Ikke kjent	Kompresjonsfraktur i ryggvirvler, seneruptur

^a Peritonitt kan være det primære tegn eller symptom på en gastrointestinal lidelse, slik som perforasjon, obstruksjon eller pankreatitt (se pkt. 4.4).

^b Perforet magesår og blødende magesår.

^c Ikke foretrukket MedDRA-terminologi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke sett noe klinisk syndrom ved akutt overdosering av kortikosteroider. Det er sjelden rapportert om akutt toksisitet og/eller død etter overdosering av kortikosteroider. Frekvente gjentatte doser (daglig eller flere ganger pr uke) over en lenger periode kan resultere i en Cushingoid tilstand. Bradyarytmier er observert etter i.v. administrering av store doser metylprednisolon.

Intet spesifikt antidot er tilgjengelig. Støttende og symptomatisk behandling bør gis. Metylprednisolon kan utskilles ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Syntetisk glukokortikoid med anti-inflammatorisk og immunosuppressiv effekt. *ATC-kode:* HO2A B04. Har større antiinflammatorisk effekt enn prednisolon og minst 5 ganger hydrokortisonets glukokortikoide effekt. Samtidig er den mineralkortikoide (saltretinerende) og væskeretinerende effekten minimal. Virkningsmekanisme: Stimulerer sannsynligvis transkripsjonen dvs. dannelsen av mRNA kodet av DNA. Påvirker dannelsen av cellefunksjonsregulerende proteiner med resulterende katabolsk effekt i muskel, hud, lymfe, fett og bindevev, anabolsk effekt i lever.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til metylprednisolon er lineær, og uavhengig av administrasjonsvei.

Absorpsjon: Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 1,5 til 2,3 timer etter oral administrering hos friske personer. Den biologiske tilgjengeligheten av metylprednisolon hos friske personer er generelt høy (82 % til 89 %) etter oral administrering. Varigheten av den biologiske effekten er ca. 1 ½ døgn.

Distribusjon: Metylprednisolon distribueres i omfattende grad til vev, krysser blod-hjerne barrieren og utskilles i brystmelk. Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca 1,4 l/kg. Plasmaproteinbinding av metylprednisolon hos menneske er ca. 77 %.

Biotransformasjon: I lever, til inaktive metabolitter. Hovedmetabolittene er 20-alfa-hydroksymetylprednisolon og 20-beta-hydroksymetylprednisolon. Metabolismen i lever skjer

hovedsakelig via CYP3A4-enzymet (se pkt. 4.5 for interaksjoner basert på CYP3A4-mediert metabolisme).

Metylprednisolon, som mange CYP3A4-substrater, kan også være et substrat for ATP-bindende kassett (ABC) transportprotein p-glykoprotein, som påvirker vevsdistribusjon og interaksjoner med andre legemidler.

Eliminasjon: Gjennomsnittlig halveringstid for eliminasjon av total metylprednisolon er i området 1,8 til 5,2 timer. Total clearance er ca 5-6 ml/min/kg. Metylprednisolon utskilles hovedsaklig i urinen som frie og konjugerte metabolitter og noe også gjennom fæces og galle.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering. Toksisiteten som er sett i studier med gjentatt dosering er som forventet ved vedvarende eksponering for eksogene adrenokortikosteroider.

Karsinogenese:

Det er ikke utført formelle karsinogenesestudier med metylprednisolon.

Mutagenese:

Metylprednisolon er ikke formelt evaluert for gentoksisitet. Metylprednisolonsulfonat, som strukturelt likner metylprednisolon, var ikke gentoksisk i begrensede studier utført i bakterier og pattedyrceller in vitro.

Reproduksjonstoksisitet:

Kortikosteroider er vist å gi redusert fertilitet ved administrering til rotter. Paring av ubehandlede hunnrotter med hanrotter gitt gjentatte, daglige subkutane doser med kortikosteron i 6 uker resulterte i redusert antall kopulasjonsplugger, implantasjoner og levende fostre, noe som kan ha vært sekundært til atrofisk effekt på aksessoriske organer som prostata og seminalvesikler.

Kortikosteroider er vist å være teratogene i flere arter ved dosering tilsvarende human dose. I reproduksjonsstudier på dyr er glukokortikoider som metylprednisolon vist å gi økt forekomst av misdannelser (ganespalte, skjelettmisdannelser), embryoføtal død og intrauterin veksthemming. Så langt er det imidlertid ikke holdepunkter for at kortikosteroider er teratogene ved human bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

4 mg tabletter:

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Sukrose
Kalsiumstearat

16 mg tabletter:

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Parafin, flytende
Sukrose
Kalsiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Medrol tabletter leveres i firkantede plastbokser av HDPE (high density polyethylene), med barnesikret skrukork.

Medrol tabletter er tilgjengelig i følgende pakningsstørrelser:

4 mg: 100 tabletter.

16 mg: 50 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 6325

16 mg: 6488

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

4 mg: 8. mai 1978

16 mg: 4. oktober 1979

Dato for siste fornyelse: 2. februar 2010

10. OPPDATERINGSDATO

18.03.2024