

1. LEGEMIDLETS NAVN

Depo-Medrol 40 mg/ml injeksjonsvæske, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Methylprednisolonacetat 40 mg/ml

Hjelpestoff med kjent effekt: Miripiriumklorid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reumatoid artritt, bursitt, tendinitt, epikondylitt, astma.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:

Akutte allergiske eller dermatologiske lidelser: 2-3 ml i.m.

Kroniske dermatologiske lidelser: 1-3 ml i.m., gjentatt når nødvendig.

Intraartikulært: Store ledd: 0,5-2 ml. Middels store ledd: 0,25-1 ml. Små ledd: 0,1-0,25 ml. Gjentas med 1-5 ukers intervaller om nødvendig.

Bursitt, tendinitt, epikondylitt o.l.: 0,1-0,75 ml, gjentas om nødvendig.

Administrasjon

Suspensjonen rystes godt før bruk. Vanlig teknikk med aspirasjon før injeksjon bør brukes for å unngå intravaskulær administrering.

Intramuskulær injeksjon: Bør administreres dypt intraglutealt. Intramuskulær dose vil variere med tilstanden som skal behandles.

Intraartikulær injeksjon: Man benytter samme aseptiske metode som for eksempel ved lumbal-punksjon. Injeksjonsstedet bestemmes for hvert ledd av den plass hvor synovialkaviteten ligger lengst ut i huden og er uten store årer og nerver. Ustabile ledd bør ikke injiseres. Gjentatte intraartikulære injeksjoner kan i noen tilfeller resultere i ustabilitet i leddet.

4.3 Kontraindikasjoner

Methylprednisolonacetat 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.
- for intratekal administrering
- for intravenøs administrering
- for epidural administrering
- ved lokalbehandling: Ved lokal virus- og bakterieinfeksjon, f.eks. tuberkulose og gonorré.
- 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.

Spesielt belastede ledd bør avlastes den første tiden etter injeksjon for å unngå belastning. Gjentatte injeksjoner kan føre til skade i leddet. Omfanget av denne skaden vil variere med mengde injisert binyrebarkhormon. Regenerasjonen har vanligvis funnet sted innen noen få måneder eller etter at alle steroidkrystallene er blitt absorbert.

For å redusere utstrekningen av hud- og underhudsatrofi må man være forsiktig med å ikke overskride de anbefalte doseringer. Gjentatte små injeksjoner bør settes i det aktuelle området hvis mulig. Ved intraartikulær og intramuskulær injeksjonsteknikk må en unngå injeksjon eller lekkasje inn i dermis. Injeksjon inn i deltoidmuskelen bør unngås pga. en høy insidens av subkutan atrofi. Unngå injeksjon i eller rundt akillessenen. Det har vært rapportert om alvorlige hendelser når preparatet har vært administrert intratekalt eller epiduralt (se pkt. 4.8). Nødvendige forholdsregler må tas for å unngå intravaskulær injeksjon.

Effekter på immunsystemet

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

Endokrine effekter

Til pasienter som står på kortikosteroidbehandling og som er i en uvanlig stress-situasjon pga. operasjon, traume eller infeksjon kan økt dose av hurtigvirkende kortikosteroid være indisert før, under og etter situasjonen

Farmakologiske doser av kortikosteroider som gis over lang tid kan hemme hypotalamus-hypofyse-binyrefunksjonen (HPA-aksen) (sekundær binyrebarksvekkelse). Grad og varighet av binyrebarksvekkelse varierer blant pasientene og avhenger av dose, frekvens, tidspunkt for administrasjonen og varighet av glukokortikoidbehandling. Effekten kan minske ved å alternere administrasjonsdager.

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

Da glukokortikoider kan gi eller forverre Cushings syndrom, skal glukokortikoider unngås hos pasienter med Cushings sykdom.

Kortikosteroider har forsterket effekt hos pasienter med hypotyreoidisme.

Stoffskifte og ernæring

Kortikosteroider, inkludert metylprednisolon, kan øke blodglukose, forverre eksisterende diabetes og disponere for diabetes mellitus ved langtidsbehandling med kortikosteroider.

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 oppstå med systemiske steroider (se pkt. 4.8). Symptomene opptrer vanligvis i løpet av noen få dager eller uker etter oppstart av behandlingen. De fleste reaksjonene forsvinner enten etter dosereduksjon eller seponering, men spesifikk behandling kan være nødvendig.

Psykologiske effekter er rapportert ved seponering av kortikosteroider, men frekvensen er ukjent. 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 mulige psykiatriske forstyrrelser som kan oppstå i løpet av eller umiddelbart etter dosenedtrapping/seponering av systemiske steroider.

Nevrologiske effekter

Kortikosteroider skal gis med forsiktighet til pasienter med anfallslidelser.

Kortikosteroider skal brukes med forsiktighet til pasienter med myasthenia gravis (se også informasjon om myopati under «Effekter på muskler og skjelett»).

Immunsuppressive effekter/økt mottakelighet overfor infeksjoner

Kortikosteroider kan øke mottakeligheten for infeksjoner, maskere enkelte tegn på infeksjon, og nye infeksjoner kan oppstå under bruk.

Skal ikke administreres intra-synovialt, intrabursalt eller intratendiniøst for lokal effekt ved en akutt infeksjon.

Pasienter som står på 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.

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

Pasienten bør observeres nøye og antibakteriell behandling innsettes hvis infeksjoner oppstår. Bruk av kortikosteroider ved aktiv tuberkulose bør begrenses til livstruende tilstander der det gis sammen med tuberkulosemidler. Hvis kortikosteroider er indisert ved samtidig latent tuberkulose eller tuberkulinreaktivitet, må pasienten følges opp mht. residiv. Ved langtidsbehandling bør kjemoproylakse gis.

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

Kortikosteroiders rolle ved septisk sjokk har vært kontroversiell, med tidlige studierapporter som viser både gunstige og skadelige effekter. I nyere tid er tillegg av kortikosteroider antatt å være gunstig hos pasienter med etablert septisk sjokk og binyreinsuffisiens. En systematisk gjennomgang av korte kurer med høydose kortikosteroider støttet ikke slik bruk, og rutinemessig bruk ved septisk sjokk er ikke anbefalt. Basert på metaanalyser og en gjennomgang antas det imidlertid at lengre kurer (5-11 dager) med lavdose kortikosteroider kan redusere mortalitet, spesielt ved vasopressor-avhengig septisk sjokk.

Effekter på øye

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale 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 topikale kortikosteroider.

Langtidsbruk av kortikosteroider kan gi posterior subkapsulær katarakt og nukleær katarakt (spesielt hos barn), eksoftalmus, eller økt intraokulært trykk som kan gi glaukom med mulig skade på synsnerven. Det kan også være økt forekomst av sekundærinfeksjon i øyet på grunn av sopp eller virus.

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

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

Effekter på hjertet

Ved langtidsbruk av høye doser kan kardiovaskulære bivirkninger av glukokortikoider, som dyslipidemi og hypertensjon, disponere pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer for kardiovaskulære tilleggseffekter. Kortikosteroider skal derfor gis med forsiktighet til slike pasienter og risikoreduksjon og ytterligere hjerteovervåking kan være nødvendig.

Systemiske kortikosteroider skal brukes med forsiktighet ved hypertensjon, og kun hvis det er helt 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 konsensus om hvorvidt magesår som oppstår under behandling skyldes kortikosteroider. Glukokortikoidbehandling kan imidlertid maskere symptomer på magesår ved at perforasjon eller blødning kan oppstå uten signifikant 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.

Bør brukes med forsiktighet ved uspesifikk ulcerøs kolitt om det finnes mulighet for perforasjon, abscess eller annen pyogen infeksjon. Brukes også med forsiktighet ved divertikulitt, nyopererte tarmanastomoser, aktiv eller latent mavesår.

Effekter på lever og galleveier

Legemiddelutløst leverskade, inkludert akutt hepatitt eller økte leverenzymer, kan være forårsaket av syklisk pulserende intravenøs administrering av metylprednisolon (vanligvis ved startdose ≥ 1 g/dag). Det har også blitt rapportert om sjeldne tilfeller av levertoksisitet. Latenstiden kan være flere uker eller mer. I flesteparten av de rapporterte tilfellene har bivirkningene gått tilbake etter at behandlingen ble avbrutt. Overvåking er derfor nødvendig.

Effekter på muskler og skjelett

Akutt myopati er rapportert ved høye doser kortikosteroider, og oppstår oftere hos pasienter med feil i nevromuskulær overføring (f.eks. myasthenia gravis), eller hos pasienter som samtidig behandles med antikolinergika, slik som legemidler med nevromuskulær blokkerende effekt (f.eks. pankuronium) (se pkt. 4.5). Den akutte myopati er generell, kan involvere okulær og respiratorisk muskulatur og kan gi kvadriparese. Forhøyet kreatinkinase kan oppstå. Klinisk bedring eller opphør av symptomene kan ta uker eller år etter seponering av kortikosteroider.

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

Sykdommer i 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 til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Undersøkelser

Middels og høye doser hydrokortison eller kortison kan forårsake forhøyet blodtrykk, salt- og vannretensjon og økt kaliumutskillelse. Disse effektene er mindre sannsynlige ved bruk av syntetiske derivater, unntatt når de brukes i store doser. Kaliumtilskudd og saltfattig diett kan være nødvendig. Alle kortikosteroider øker kalsiumutskillelsen.

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

Ved langvarig bruk av kortikosteroider til spedbarn og barn skal vekst og utvikling overvåkes nøye. 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 å gi dobbel dose annenhver dag.

Ved langvarig bruk av kortikosteroider til spedbarn og barn er det en ekstra risiko for økt intrakranielt trykk.

Høye doser kortikosteroider kan forårsake 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).

Acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler skal brukes med forsiktighet sammen 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.

Må ikke administreres intratekalt eller intravenøst (se pkt. 4.3).

Påvirkning av mannlig og kvinnelig fertilitet: Se pkt. 4.6..

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metylprednisolon er et cytokrom P450- (CYP-) substrat og metaboliseres hovedsakelig via CYP3A. Mange andre substanser er også substrater for CYP3A4, hvorav noen (i tillegg til andre legemidler) er vist å endre glukokortikosteroidmetabolismen ved induksjon (oppregulering) eller hemming av CYP3A4-enzymet (**tabell 1**).

CYP3A4-HEMMERE – Legemidler som hemmer CYP3A4-aktivitet reduserer generelt leverclearance og øker plasmakonsentrasjon av legemidler som er CYP3A4-substrater, slik som metylprednisolon. Ved samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer kan det være nødvendig å titrere dosen metylprednisolon for å unngå steroidetoksisitet (**tabell 1**).

CYP3A4-INDUKTORER – Legemidler som induserer CYP3A4-aktivitet øker generelt leverclearance, noe som resulterer i minsket plasmakonsentrasjon av legemidler som er substrater for CYP3A4. Samtidig administrering kan nødvendiggjøre en økning i metylprednisolondosen for å oppnå ønsket resultat (**tabell 1**).

CYP3A4-SUBSTRATER – Ved samtidig bruk av et annet CYP3A4-substrat kan leverclearance av metylprednisolon påvirkes, og en tilsvarende dosejustering er nødvendig. Bivirkninger som sees ved bruk av hvert enkelt legemiddel separat vil kunne ha en høyere forekomst ved samtidig administrering. (**tabell 1**).

IKKE-CYP3A4-MEDIERTE EFFEKTER – Andre interaksjoner og effekter som kan oppstå med metylprednisolon er beskrevet i tabell 1 under.

Tabell 1. Viktige legemiddel- eller substansinteraksjoner/-effekter med metylprednisolon

Legemiddelklasse eller -type - LEGEMIDDEL ELLER SUBSTANS	Interaksjon eller effekt
Antibiotika, Antituberkulosemiddel - ISONIAZID	CYP3A4-HEMMER. I tillegg kan metylprednisolon gi en mulig økning av acetyleringshastigheten og clearance av isoniazid.
Antibiotika, Antituberkulosemiddel - RIFAMPICIN	CYP3A4-INDUKTORER
Antikoagulantia (orale)	Effekten av metylprednisolon på orale antikoagulantia varierer. Det finnes rapporter både på økt så vel som minsket effekt av antikoagulantia når de gis samtidig med kortikosteroider. Derfor bør koaguleringsfaktorer overvåkes for å ivareta ønsket antikoagulerende effekt
Antikonvulsiva - KARBAMAZEPIN	CYP3A4-INDUKTORER (og -SUBSTRAT)
Antikonvulsiva - FENOBARBITAL - FENYTOIN	CYP3A4-INDUKTORER
Antikolinergika - NEVROMUSKULÆR- BLOKKERE	Kortikosteroider kan påvirke effekten av antikolinergika. 1) Akutt myopati er rapportert ved samtidig bruk av høye doser kortikosteroider og antikolinergika, som legemidler med nevromuskulær blokkerende effekt. (Se pkt. 4.4, avsnittet Muskel/skjelett, for ytterligere informasjon.) 2) Antagonisme av de nevromuskulærblokkerende effektene av pankuronium og vekuronium er rapportert hos pasienter som bruker kortikosteroider. Denne interaksjonen kan forventes med alle kompetitive nevromuskulærblokkere.
Antikolinesteraser	Steroider kan gi redusert effekt av antikolinesteraser ved myastenia gravis.
Antidiabetika	Da kortikosteroider kan øke blodglukosekonsentrasjonen, kan dosejustering av antidiabetika være nødvendig.

Legemiddelklasse eller -type - LEGEMIDDEL ELLER SUBSTANS	Interaksjon eller effekt
Antiemetika - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-HEMMERE (og -SUBSTRATER)
Antimykotika - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	CYP3A4-HEMMER (og -SUBSTRAT)
Antivirale legemidler - HIV-PROTEASE- HEMMERE	CYP3A4-HEMMER (og -SUBSTRAT). 1. Proteasehemmere, slik 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	CYP 3A4-HEMMER
Aromatasehemmer - AMINOGLUTETIMID	Aminoglutetimid-indusert binyrebarksuppresjon kan gi ytterligere endokrine forandringer forårsaket av forlenget glukokortikoid-behandling.
Kalsiumkanal-blokker - DILTIAZEM	CYP3A4-HEMMER (og -SUBSTRAT)
Orale antikonseptiva -ETINYLØSTRADIOL/ NORETISTERON	CYP3A4-HEMMER (og -SUBSTRAT)
Grapefruktjuice	CYP3A4-HEMMER
Immunsuppressiver - CIKLOSPORIN	CYP3A4-HEMMER (og -SUBSTRAT) 1) Det oppstår gjensidig hemming av metabolismen ved samtidig bruk av ciklosporin og metylprednisolon, noe som kan øke plasmakonsentrasjonen av en eller begge legemidlene. <i>Det er derfor antakeligvis større sannsynlighet for at bivirkninger assosiert med hver av substansene opptrer når disse brukes samtidig.</i> 2) Kramper er rapportert ved samtidig bruk av metylprednisolon og ciklosporin.
Immunsuppressiver - CYKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	CYP3A4-SUBSTRAT
Makrolidantibiotika - KLARITROMYCIN - ERYTROMYCIN	CYP3A4-HEMMER (og -SUBSTRAT)
Makrolidantibiotika - TROLEANDOMYCIN	CYP3A4-HEMMER

Legemiddelklasse eller -type - LEGEMIDDEL ELLER SUBSTANS	Interaksjon eller effekt
NSAIDs (ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler) - høydose ACETYLSALISYLSYRE	1) Det kan være en økt forekomst av gastrointestinal blødning og sårdannelse når kortikosteroider gis samtidig med NSAIDs, 2) Metylprednisolon kan øke clearance av høydose acetylsalisylsyre, som kan føre til nedsatte serumnivåer av salisylat. Seponering av metylprednisolon kan gi økt risiko for salisylat-toksisitet når metylprednisolon seponeres, og clearance igjen normaliseres.
Kaliumsparende midler	Når kortikosteroider gis samtidig med kaliumsparende midler (f.eks. diuretika), bør pasientene overvåkes nøye med tanke på utvikling av hypokalemi. Det er også en økt risiko for hypokalemi ved samtidig bruk av kortikosteroider og amfotericin B, xantiner eller beta ₂ -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 gjennom 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 nedsatt neonatal binyrebarkfunksjon synes å være sjelden hos spedbarn som ble eksponert for kortikosteroider in utero, må de som er eksponert for betydelige doser kortikosteroid overvåkes og utredes grundig for tegn på nedsatt binyrebarkfunksjon.

Katarakt er observert hos spedbarn av mødre som fikk langtidsbehandling med kortikosteroider i svangerskapet.

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

Amming:

Metylprednisolon går over i morsmelk, og kan undertrykke vekst og forstyrre endogen glukokortikoidproduksjon 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 punkt 5.3).

Kvinner: Etter behandling med kortikosteroider er det rapportert menstruasjonsforstyrrelser og amenoré, men påvirkning på fertilitet er ikke bekreftet.

Menn: Langvarig kortikosteroidterapi kan hemme spermatogenesisen (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 og bruke maskiner

Effekten av kortikosteroider på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er ikke undersøkt systematisk.

Legemidlet antas ikke å ha noen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men bivirkninger som svimmelhet, vertigo, synsforstyrrelser og utmattelse kan oppstå etter behandling med kortikosteroider. Pasienter skal ikke kjøre eller bruke maskiner dersom de opplever dette.

4.8 Bivirkninger

Uheldige effekter avhenger først og fremst av dosens størrelse (> 7,5 mg/døgn) og behandlingstid. Ved lokale injeksjoner er systemiske bivirkninger uvanlige. For å unngå hud- og bløtdelsatrofier er injeksjonsteknikken viktig (se pkt. 4.2).

Bivirkningene er listet etter følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

MedDra system organklasse	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Vanlige</i>	Infeksjon, aktivering av latente infeksjoner, f.eks. tuberkulose
	<i>Ikke kjent</i>	Opportunistisk infeksjon, peritonitt ^a , infeksjon på injeksjonsstedet
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Ikke kjent</i>	Leukocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Ikke kjent</i>	Hypersensitivitet (legemiddelindusert), anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon, i blant med bronkospasme
Endokrine sykdommer	<i>Vanlige</i>	Cushing-lignende symptom-bilde, suppresjon av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen), binyrebarkatrofi
	<i>Ikke kjent</i>	Nedsatt hypofysefunksjon, 'steroid-seponeringssyndrom'
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Vanlige</i>	Natriumretensjon, diabetes mellitus kan forverres og latent diabetes kan bli manifest, væskeretensjon, nedsatt glukosetoleranse, hyperglykemi, økt behov for insulin (eller peroralt antidiabetikum)
	<i>Ikke kjent</i>	Metabolsk acidose, hypokalemisk alkalose, dyslipidemi, økt appetitt (som kan medføre vektøkning), lipomatose
Psykiatriske lidelser	<i>Vanlige</i>	Affektive forstyrrelser (inkludert depresjon, eufori). Følgende bivirkninger var mest vanlig hos barn: humørsvingninger, unormal oppførsel, søvnløshet, irritabilitet
	<i>Ikke kjent</i>	Affektive forstyrrelser (inkludert økt sårbarhet, legemiddelavhengighet,

		selvmordstanker). Psykotiske lidelser (inkludert mani, vrangforestillinger, hallusinasjoner og schizofreni), psykiske forstyrrelser, personlighetsforandringer, forvirring, angst, humørsvingninger, unormal oppførsel, søvnløshet, irritabilitet (hos voksne)
Nevrologiske sykdommer	<i>Ikke kjent</i>	Epidural lipomatose, økt intrakranielt trykk (med papilleødem [benign intrakraniell hypertensjon]), anfall, hukommelsestap, kognitive forstyrrelser, svimmelhet, hodepine
Øyesykdommer	<i>Vanlige</i>	Katarakt, glaukom
	<i>Sjeldne</i>	Tåkesyn (se også pkt. 4.4)
	<i>Ikke kjent</i>	Chorioretinopati, blindhet ^b , eksoftalmus
Sykdommer i øre og labyrint	<i>Ikke kjent</i>	Vertigo
Hjertesykdommer	<i>Ikke kjent</i>	Hjertesvikt (hos disponerte pasienter)
Karsykdommer	<i>Vanlige</i>	Hypertensjon
	<i>Ikke kjent</i>	Trombotiske hendelser, hypotensjon, rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Ikke kjent</i>	Pulmonær embolisme, hikke
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige</i>	Magesår ^c
	<i>Ikke kjent</i>	Tarmperforasjon, mageblødning, pankreatitt, ulcerøs øsofagitt, øsofagitt, abdominal distensjon, abdominal smerte, diaré, dyspepsi, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Ikke kjent</i>	Hepatitt ^d , økte leverenzymmer (f. eks. økt ALAT og ASAT) ^e
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige</i>	Ekkymose, akne
	<i>Ikke kjent</i>	Angioødem, hirsutisme, petekkier, hud- og bløtdelsatrofi (ved subkutan injeksjon), erytem, hyperhidrose, striae, utslett, kløe, urtikaria, hyperpigmentering, hypopigmentering
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i>	Muskelsvakheter, osteoporose, veksthemming
	<i>Ikke kjent</i>	Myalgi, myopati, muskelatrofi, osteonekrose, patologisk fraktur, nevropatisk artropati, artralgi, oppblussing av smerter etter injeksjon (etter intraartikulære og periartikulære injeksjoner og injeksjoner i seneskjeder) ^f
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Vanlige</i>	Glykosuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Ikke kjent</i>	Menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige</i>	Redusert sårtilheling, perifert ødem
	<i>Ikke kjent</i>	Steril abscess, utmattelse, utilpasshet, reaksjoner på injeksjonsstedet

Undersøkelser	<i>Vanlige</i>	Hypokalemi
	<i>Ikke kjent</i>	Økt intraokulært trykk, redusert karbohydrattoleranse, økt kalsium i urin, økt alkalisk fosfatase (ALP) ^e , økt blodurea, nedsatt respons på hudtester ^f
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<i>Ikke kjent</i>	Kompresjonsfraktur i ryggvirvler, seneruptur

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

^b Sjeldne tilfeller av blindhet forbundet med intralesjonal behandling rundt ansikt og hode

^c Perforert magesår og blødende magesår.

^d Hepatitt er rapportert etter IV administrering, se pkt. 4.4.

^e Vanligvis små endringer, ikke forbundet med noe klinisk syndrom. Reversible ved seponering

^f Ikke MedDRA «Preferred Term»

Følgende bivirkninger er rapportert ved kontraindiserte administrasjonsveier (intratekal/epidural bruk): Araknoiditt, funksjonell gastrointestinal lidelse/blæredysfunksjon, hodepine, meningitt, paraparese/paraplegi, anfall og sensoriske forstyrrelser. Hyppigheten av disse bivirkningene er ikke kjent.

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 liten risiko for akutt toksisitet eller overdose med glukokortikoider.

Rapporter om akutt toksisitet og/eller død som følge av overdose med kortikosteroider er sjeldne. Det finnes ikke spesielle antidot ved overdose. Støttende og symptomatisk behandling gis. Metylprednisolon er dialyserbart.

Levernekrose og amylasestigning kan forekomme etter gjentatte store doser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Syntetisk glukokortikoid (6-alfa-metylert derivat av prednisolon) med potent antiinflammatorisk og immunosuppressiv effekt. ATC-kode: H02A B04.

Metylprednisolon har 20 % større antiinflammatorisk effekt enn prednisolon, 5 ganger hydrokortisonets glukokortikoide effekt og litt mindre tendens til å indusere natrium- og vannretensjon enn prednisolon. Den mikrokrySTALLINSKE formen gir preparatet depoteffekt.

Virkningsmekanisme: Stimulerer sannsynligvis transkripsjonen dvs. dannelsen av mRNA kodet av DNA. Påvirker dannelsen av celledfunksjonsregulerende proteiner med resulterende katabolsk effekt i muskel, hud, lymfe, fett og bindevev, anabolsk effekt i lever.

Ved lokal injeksjon i et inflammet ledd gir Depo-Medrol lindring som varer i 3-4 uker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til metylprednisolon er lineær, og uavhengig av administrasjonsvei.

Depo-Medrol inneholder den tungtløselige acetatesteren av metylprednisolon. Ved injeksjon av Depo-Medrol deponeres et depot av mikrokrystaller på injeksjonsstedet som muliggjør absorpsjon i flere uker.

Absorpsjon:

En in-house studie med åtte friske frivillige forsøkspersoner viste farmakokinetikken av en intramuskulær enkeltdose på 40 mg Depo-Medrol. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon var $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, gjennomsnittlig tid til maksimal plasmakonsentrasjon var $7,25 \pm 1,04$ timer og gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) var $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml x timer (dag 1-21).

Distribusjon:

Metylprednisolon har omfattende distribusjon til vev, krysser blod/hjernebarrieren og utskilles i morsmelk. Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 1,4 l/kg Plasmaproteinbinding hos mennesker er ca. 77 %.

Biotransformasjon:

Hos mennesker metaboliseres metylprednisolon i lever til inaktive metabolitter. Hovedmetabolittene er 20α -hydroksymetylprednisolon og 20β -hydroksymetylprednisolon. Metabolisme i lever skjer hovedsakelig via CYP3A4. (Se pkt. 4.5 for liste over legemiddelinteraksjoner basert på CYP3A4-medierte metabolisme.)

Metylprednisolon kan i likhet med mange andre CYP3A4-substrater også være substrat for ABC- (ATP-bindende kassett) transportører, 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 hovedsakelig i urinen som glukoronider, sulfater og konjugerte forbindelser. En mindre del utskilles også i 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 ble observert i studiene med gjentatt dosering er de som kan forventes ved vedvarende eksponering av 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 Hjelpetoffer

Makrogol
Natriumklorid
Miripiriumklorid
Natriumhydroksid
Saltsyre
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Skal ikke fortynnes eller blandes med andre oppløsninger pga. mulig fysisk inkompatibilitet. Bruk av flere doser fra et glass kan føre til kontaminasjoner og anbefales derfor ikke.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass: Glassampulle
40 mg/ml, 1 ml
40 mg/ml, 10 x 1ml
40 mg/ml, 2 ml
40 mg/ml, 10 x 2ml

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)

5074

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. august 1966

Dato for siste fornyelse: 2. november 2010

10. OPPDATERINGSDATO

07.06.2024