

PRODUKTRESUMÉ

for

Depo-Medrol, injektionsvæske, suspension

0. D.SP.NR.
01980

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Depo-Medrol

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Methylprednisolonacetat 40 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, suspension

Hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Tilstande og sygdomme, ved hvilke glukokortikoider er indiceret.

4.2 Dosering og administration
Individuel, afhængig af sygdommens art og sværhedsgrad.

NB: Må ikke anvendes intravenøst eller i cerebrospinalvæsken.

Lokal behandling

Det er vigtigt, at den intraartikulære injektion sker i synovialsækken. Der skal anvendes samme aseptiske metode som ved lumbalpunktur.

Injektionsstedet bestemmes for hvert led, hvor synovialkaviteten ligger yderligst og er uden store kar og nerver.

Reumatoid artrit og osteoartrit

Dosis afhænger af leddets størrelse og hvor alvorlig patientens tilstand er. I kroniske tilfælde kan injektionen gentages med intervaller på 1-5 eller flere uger, afhængig af graden af lindring efter den initiale injektion.

Ustabile led bør ikke injiceres. I nogle tilfælde kan gentagen intraartikulær injektion forårsage ustabile led.

Se nedenstående tabel som vejledning af dosis.

Ledstørrelse	Eksempel	Dosis
Stor	Knæ Ankel Skulder	0,5 – 2 ml (20-80 mg)
Mellemstor	Albue Håndled	0,25 -1 ml (10-40 mg)
Lille	Metakarpofalangeal Interfalangeal Sternoklavikulær Acromioclavikulær	0,1-0,25 ml (4-10 mg)

Ganglion, tendinitis, epikondylit, bursitis

Dosis afhænger af tilstanden der skal behandles og varierer fra 0,1-0,75 ml (4-30 mg).

Gentagne doser kan være nødvendige ved tilbagevendende eller kroniske tilstande.

Dermatologiske lidelser

Læsionen renses antiseptisk, og der injiceres 0,5 ml-1,5 ml (20-60 mg). Ved store læsioner kan det være nødvendigt at fordele dosis i 0,5-1ml (20-40 mg) ved gentagne injektioner

Systemisk behandling

Administration sker ved dyb intramuskulær injektion i glutealmusklen. Dosis og hyppighed afhænger af symptomernes sværhedsgrad samt patientens respons på behandlingen.

Adrenogenital syndrom

1 ml (40 mg) hver anden uge.

Reumatoid arthritis

1-3 ml (40-120 mg) om ugen.

Dermatologiske læsioner

Voksne: 1-3 ml (40-120 mg) ved akut dermatose, og ved kronisk dermatose ved langtidsbehandling.

Astma

Voksne: 2-3 ml (80-120 mg) lindrer symptomerne inden for 6-48 timer i op til 2 uger. Behandlingen skal herefter gentages med længst mulige intervaller.

Allergisk rhinitis

Bør kun bruges ved alvorlige symptomer eller behandlingsresistente symptomer, hvor der ikke findes andre behandlingsmuligheder.

Andet

For patienter med stress kan en højere dosis være påkrævet.

For patienter med diabetes kan en højere insulindosis være påkrævet under pågående behandling (se pkt. 4.4).

Depo-Medrol skal omrystes omhyggeligt før brug.

4.3 Kontraindikationer

Systemiske svampeinfektioner.

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.

Intratekal anvendelse (se pkt. 4.8).

Epidural anvendelse (se pkt. 4.8).

Intravenøs anvendelse.

Administration af levende eller levende svækkede vacciner er kontraindiceret hos patienter der får immunsupprimerende doser af kortikosteroider.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Systemisk behandling med glukokortikoid bør som hovedregel være en specialistopgave.

Dette produkt er ikke egnet til flergangsbrug. Efter administration af den ønskede dosis skal eventuelle rester af suspensionen kasseres.

De alvorlige bivirkninger kræver særlig forsigtighed ved en række manifeste og latente sygdomme.

Kortikosteroider må ikke injiceres i ustabile led, betændte områder eller intervertebrale rum. Gentagne injektioner i led for osteoarthritis kan øge nedbrydningen af leddet.

Undgå injektion af kortikosteroider direkte ind i sener, da dette har resulteret i senere fremkomst af seneruptur.

Ledvæske skal undersøges for at udelukke en septisk proces. Lokal injektion i et tidligere inficeret led bør undgås. Hvis der efter en injektion med Depo-Medrol optræder smerter og lokal hævelse, yderligere nedsat bevægelighed i leddene, feber og utilpashed, tyder dette på infektion. Hvis infektion bekræftes, skal antibakteriel terapi initieres snarest.

Intramuskulær injektion af kortikosteroider bør gives dybt i de store muskler for at undgå lokal vævsatrofi.

Intrasynovial injektion af kortikosteroider kan give systemiske og lokale bivirkninger.

Immunsupprimerende virkning/ øget modtagelighed over for infektioner

Kortikosteroider kan øge modtageligheden over for infektioner, maskere tegn på infektioner, og nye infektioner kan forekomme under behandling. Når kortikosteroider anvendes, nedsættes modstandskraften og det kan være svært at identificere infektionen. Infektioner med patogene vira, bakterier, svampe, protozoer eller helminter kan være en følge af behandling med kortikosteroider alene eller i kombination med andre immunsuppressiva, der påvirker cellulær eller humoral immunitet eller den neutrofile aktivitet. Sådanne infektioner kan være milde, men kan også være alvorlige og til tider letale. Hyppigheden af de infektiøse komplikationer øges ved stigning af kortikosteroiddosis.

Intrasynovial, intrabursal, eller intratendinøs administration må ikke anvendes ved samtidig akut infektion.

Patienter i behandling med immunsuppressiva er mere modtagelige for infektioner i forhold til raske personer. Eksempelvis kan skoldkopper og mæslinger blive mere alvorlige og udvikle sig letalt hos ikke-immuniserede børn og voksne i behandling med kortikosteroider. Patienter, der får immunsupprimerende doser af kortikosteroider, bør oplyses om, at de skal undgå smitte med skoldkopper eller mæslinger, og at de, hvis de bliver eksponeret, skal søge medicinsk rådgivning. Dette er særligt vigtigt, når det gælder børn.

Dræbte eller inaktiverede vacciner kan administreres til patienter, der får immunsupprimerende doser af kortikosteroider, men effekten af vaccinen kan dog være nedsat. En indiceret immuniseringsprocedure kan udføres hos patienter, der får non-immunsupprimerende doser af kortikosteroider.

Ved aktiv tuberkulose bør kortikosteroidbehandling begrænses til tilfælde af fulminant eller dissemineret tuberkulose, hvor kortikosteroidet anvendes som en del af behandlingen i forbindelse med passende tuberkulosebehandling. Hvis kortikosteroider er indiceret til patienter med latent tuberkulose eller tuberkulinreaktive patienter, skal disse observeres nøje, da genopblussen af sygdommen kan forekomme. Ved længerevarende kortikosteroidbehandling bør patienterne modtage profylaktisk antituberkuløs behandling.

Hvis der anvendes rifampicin i et antituberkuløs program, skal der tages højde for rifampicins øgede effekt på den metaboliske clearance af kortikosteroider i leveren. Det kan derfor være nødvendigt at øge dosis af kortikosteroid.

Patienter i kortikosteroidbehandling bør ikke blive vaccineret mod kopper, mens de er i behandling. Andre immuniseringsprocesser bør heller ikke foretages hos patienter i kortikosteroidbehandling, især ved høje doser, på grund af risiko for neurologiske komplikationer og manglende antistofrespons. Dog kan immuniseringsprocesser foretages hos patienter, der får kortikosteroider som substitutionsbehandling, fx for Addisons sygdom.

Kaposi sarkom kan forekomme hos patienter, som får behandling med kortikosteroider. Seponering af kortikosteroid kan give klinisk bedring.

Kortikosteroiders rolle ved septisk shock er kontroversiel, og tidligere forsøg har vist både fordelagtige og skadelige virkninger. Nyere forsøg tyder på, at supplerende kortikosteroidbehandling kan være en fordel for patienter med påvist septisk shock, som samtidig udviser binyrebarkinsufficiens. Rutinemæssig brug af kortikosteroider ved septisk shock anbefales dog ikke. Et systematisk review af en kortvarig, højdosis kortikosteroidbehandling, understøtter ikke brugen heraf. En meta-analyse og gennemgang tyder på, at en længere behandling (5-11 dage), med lavdosis kortikosteroid kan reducere dødeligheden, især hos patienter med vasopressor-afhængigt septisk shock.

Immunsystemet

Allergiske reaktioner kan forekomme. De nødvendige forholdsregler skal, grundet sjældne tilfælde af hudreaktioner og anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner hos patienter behandlet med kortikosteroider, tages før administration af Depo-Medrol, især hvis patienten har lægemiddelallergi i anamnesen.

Det endokrine system

Hos patienter i kortikosteroidbehandling, som er udsat for usædvanlig stress, er øget dosis af hurtigvirkende kortikosteroid før, under og efter en stressende situation indiceret.

Dosisjustering kan være nødvendig ved bedring eller forværring af sygdommen på grund af patientens individuelle respons på behandlingen, og hvis patienten bliver udsat for psykiske eller fysiske stressfaktorer som alvorlig infektion, operation eller traume.

Monitorering i op til et år efter seponering af længerevarende eller højdosis behandling med kortikosteroider kan være nødvendig. (Se pkt. 4.2).

Langtidsbehandling med farmakologiske doser af kortikosteroider kan føre til suppression af hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen (sekundær binyrebarkinsufficiens).

Graden og varigheden af binyrebarkinsufficiens er forskellig blandt patienter og afhænger af dosis, frekvens, administrationstid og varighed af kortikosteroidbehandling. Dosering hver anden dag eller sjældnere kan mindske denne bivirkning.

Akut binyrebarkinsufficiens med fatalt udfald kan forekomme ved hurtig seponering af kortikosteroider. Lægemiddelinduceret sekundær binyrebarkinsufficiens kan derfor mindskes ved gradvis reduktion af dosis. Denne relative insufficiens kan vedvare i måneder efter seponering af behandlingen, og hormonbehandling bør derfor genoptages, hvis der opstår stress hos patienten i denne periode.

Seponerings-symptomer, som ikke er relateret til binyrebarkinsufficiens, kan også opstå ved pludseligt ophør af behandlingen med glukokortikosteroider. Dette syndrom inkluderer symptomer som appetitmangel, kvalme, opkastning, letargi, hovedpine, feber, ledsmerter, afskalning, myalgi, vægttab, og/eller hypotension. Disse bivirkninger menes mere at opstå på grund af den pludselige ændring i glukokortikoidkoncentrationen frem for et lavt kortikosteroidniveau.

Da kortikosteroider kan medføre eller forværre Cushings syndrom, bør kortikosteroider undgås hos patienter med denne sygdom.

Kortikosteroidvirkningen øges hos patienter, der lider af hypothyreoidisme.

Metabolisme og ernæring

Kortikosteroider kan medføre insulinresistens og dermed øge blodsukkeret, forværre eksisterende diabetes og prædisponere patienter i længerevarende behandling til diabetes mellitus.

Dermed kan der opstå et øget behov for insulin eller orale antidiabetika hos patienter i behandling for diabetes mellitus.

Psykiske forstyrrelser

Psykiske forstyrrelser kan forekomme efter kortikosteroidbehandling, rangerende fra eufori, søvnløshed, humørsvingninger, personlighedsændringer og alvorlig depression til åbenlys psykose. Eksisterende emotionel ustabilitet eller psykotiske symptomer kan forværres af kortikosteroider.

Systemiske kortikosteroider kan føre til potentielt alvorlige psykiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). Symptomerne opstår typisk inden for få dage eller uger efter behandlingsstart. De fleste reaktioner forsvinder efter enten dosisreduktion eller seponering, selvom specifik behandling kan være nødvendig. Psykiske forstyrrelser er rapporteret efter seponering af

kortikosteroider, men frekvensen er ikke kendt. Patienter/sundhedspersonale bør søge medicinsk vejledning, hvis patienten får psykiske forstyrrelser, især ved mistanke om depression eller selvmordstanker. Patienter/sundhedspersonale skal være opmærksom på mulige psykiske forstyrrelser, der kan opstå enten under eller straks efter nedtrapning af behandlingen med systemiske kortikosteroider.

Nervesystemet

Kortikosteroider bør undgås til patienter med kramper.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med myasthenia gravis. (Se også information om myopati i afsnittet om Knogler, led og muskler).

Der er rapporteret om epidural lipomatose hos patienter, som tager kortikosteroider, typisk ved langtidsbrug af høje doser.

Øjne

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider. Central serøs korioretinopati kan medføre retinaløsning.

Længerevarende brug af kortikosteroider kan medføre subkapsulær katarakt og nukleær katarakt (specielt hos børn), eksophthalmus eller øget intraokulært tryk, som kan føre til glaukom med risiko for skade på den optiske nerve og kan øge sekundær okulær infektion på grund af svamp eller virus.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med okulær herpes simplex på grund af risikoen for perforation af cornea.

Hjerte

Bivirkninger forårsaget af glukokortikosteroider i det kardiovaskulære system, som dyslipidæmi og hypertension, kan prædisponere behandlede patienter, som har eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer, til yderligere kardiovaskulære manifestationer, hvis der anvendes høje doser og længere behandling. Derfor bør kortikosteroider anvendes med forsigtighed til disse patienter og man bør være ekstra opmærksom på behandling af risikofaktorer og yderligere kardiovaskulær monitorering, hvis det er nødvendigt.

Systemiske kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed, og kun hvis det er strengt nødvendigt, hos patienter med kronisk venstresidig hjerteinsufficiens.

Vaskulære sygdomme

Der er rapporteret trombose, herunder venøs tromboemboli, ved brug af kortikosteroider. Kortikosteroider bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter som har eller som er disponerede for tromboemboliske lidelser.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med hypertension.

Mave-tarm-kanalen

Høje doser kortikosteroider kan medføre akut pankreatitis.

Evidensen for en sammenhæng mellem anvendelse af kortikosteroider og udvikling af peptisk ulceration er ikke entydig. Glukokortikosteroidbehandling kan dog maskere symptomer på peptisk ulceration, så perforation eller hæmorrhagi kan opstå uden væsentlig smerte. Glukokortikosteroidbehandling kan maskere peritonitis eller andre tegn eller symptomer forbundet med sygdomme i mave-tarmkanalen, som f.eks. perforation, obstruktion og pankreatitis. I kombination med NSAID-præparater øges risikoen for udvikling af gastrointestinal ulceration.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med uspecifik ulcerativ colitis, hvis der er risiko for perforation, absces eller andre pyogene infektioner. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med diverticulitis, nylig intestinal anastomose, aktiv eller latent peptisk ulceration, når kortikosteroider anvendes som mono- eller supplerende terapi.

Lever og galdeveje

Kortikosteroidvirkningen øges hos patienter, der har levercirrhose.

Cyklisk pulserende intravenøs administration af methylprednisolon kan medføre lægemiddelinduceret leverskade herunder akut hepatitis eller forhøjede leverenzymtal (sædvanligvis ved en startdosis på ≥ 1 g/daglig). Der er rapporteret sjældne tilfælde af hepatotoksicitet. Tiden til indtræden kan være flere uger eller længere. Det er observeret, at denne bivirkning i de fleste tilfælde forsvinder efter seponering af behandling. Hensigtsmæssig overvågning er derfor nødvendig.

Knogler, led og muskler

Akut myopati er set ved brug af høje doser kortikosteroid, oftest hos patienter med lidelser i den neuromuskulære transmission (fx myasthenia gravis) eller hos patienter som får samtidig behandling med neuromuskulære blokkere (fx pancuronium). Denne akutte myopati er universel, kan involvere øjen- og respirationsmuskler og kan resultere i kvadriparese. Forhøjet kreatinkinase kan forekomme. Klinisk bedring eller helbredelse efter seponering af kortikosteroider kan tage uger til år.

Osteoporose er en almindelig men sjældent diagnosticeret bivirkning forbundet med et langtidsbrug af store doser glucokortikoider.

Der må afhængigt af behandlingsvarigheden og den anvendte dosis, forventes en negativ påvirkning af calciummetabolismen. Profylakse af osteoporose anbefales derfor og er særlig vigtig, hvis andre risikofaktorer er til stede, herunder familiær disposition, fremskreden alder, postmenopause, utilstrækkeligt indtag af proteiner og calcium, overdreven rygning, overdrevent alkoholforbrug samt reduceret fysisk aktivitet. Profylaksen er baseret på et tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin samt fysisk aktivitet. I tilfælde af forud eksisterende osteoporose bør en tillægsbehandling overvejes.

Nyrer og urinveje

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med systemisk sklerose (systemisk sklerodermi), da der er set en øget forekomst af akut nyreinsufficiens ved anvendelse af kortikosteroider, herunder methylprednisolon, hos disse patienter.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med nyreinsufficiens

Undersøgelser

Middel og høje doser af hydrocortison eller cortison kan fremkalde forhøjet blodtryk, salt- og væskeretention samt øget udskillelse af kalium. Sandsynligheden for dette er mindre ved de syntetiske derivater, dog ikke når der anvendes høje doser. Saltfattig og kaliumrig diæt kan overvejes. Alle kortikosteroider øger calciumudskillelsen.

Skader, forgiftning og komplikationsprocedure

Systemiske kortikosteroider bør ikke anvendes til behandling af traumatisk hjerneskade.

Andet

Da komplikationer ved kortikosteroidbehandling er behandlingsvarighed- og dosisafhængig, skal en vurdering af dosis, behandlingsvarighed samt risk/benefit foretages for hver patient. Det bør efter en risk/benefit vurdering overvejes at skifte fra parenteral til oral administration ved længerevarende kortikosteroidbehandling.

Der skal anvendes den lavest mulige dosis af kortikosteroidet som kan kontrollere tilstanden, der skal behandles, og når dosisreduktion er mulig, skal denne ske gradvist.

Kortikosteroider kan ændre motiliteten og antallet af spermatozoer hos nogle patienter.

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombination bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger (se pkt. 4.5).

Patienter i længerevarende behandling bør bære et kort, der angiver præparat, tidspunkt for behandlingens start samt lægens eller afdelingens navn.

Depo-Medrol indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Depo-Medrol medfører nedsat reaktion på hudtest.

Der er rapporteret katekolaminerg krise, herunder fatale tilfælde, efter anvendelse af systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider bør kun administreres til patienter med formodet eller konstateret fæokromocytom efter en nøje risk/benefit vurdering.

Efter markedsføring er der rapporteret om tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter med maligniteter, herunder hæmatologiske maligniteter og solide tumorer, efter brug af systemiske kortikosteroider alene eller i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

Patienter med høj risiko for TLS, f.eks. patienter med tumorer med høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed over for cytotoxiske midler, bør monitoreres tæt, og der bør tages passende forholdsregler.

Børn

Da administration af kortikosteroider kan nedsætte væksthastigheden og hæmme den endogene kortikosteroidproduktion hos nyfødte og børn, bør vækst og udvikling følges nøje hos disse patienter, hvis de får længerevarende behandling, og behandlingen bør kun anvendes til særligt akutte indikationer.

Småbørn og børn der får længevarende behandling er i særlig risiko for forhøjet intrakranielt tryk.

Høje doser kortikosteroider kan medføre pankreatitis hos børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Methylprednisolon er et cytochrom P450 enzym (CYP) substrat, som hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4-enzymet. CYP3A4 er det dominerende enzym i den mest udtalte CYP-undergruppe i leveren hos voksne mennesker. Det katalyserer 6 β -hydroxylering af steroider, som er det essentielle trin i fase-I-metabolismen for både endogene og syntetiske kortikosteroider. Mange andre stoffer er også CYP3A4-substrater, og nogle af disse har (ligesom andre lægemidler) vist sig at kunne ændre glucokortikoidmetabolismen ved at inducere (opregulere) eller hæmme CYP3A4-enzymet (Tabel 2).

CYP3A4-hæmmere – Lægemidler, der hæmmer CYP3A4-aktiviteten nedsætter generelt clearance i leveren og øger plasmakoncentrationen for CYP3A4-substrat-lægemidler, herunder methylprednisolon. Ved tilstedeværelse af en CYP3A4-hæmmer, bør methylprednisolon derfor dosistitreres for at undgå steroidtoksicitet (Tabel 2).

CYP3A4-inducere – Lægemidler der inducerer CYP3A4-aktiviteten, øger generelt clearance i leveren, hvilket medfører en nedsat plasmakoncentration af CYP3A4-substrat-lægemidler. Ved samtidig administration kan det være nødvendigt at øge dosis af methylprednisolon for at opnå det ønskede resultat (Tabel 2).

CYP3A4-substrat – Ved tilstedeværelse af et andet CYP3A4-substrat kan methylprednisolon påvirke clearance i leveren, og en tilsvarende dosisjustering kan være nødvendig. Der er større sandsynlighed for, at bivirkningerne som ses ved brug af lægemidlet alene, kan forekomme i forbindelse med samtidig administration (Tabel 2).

Ikke-CYP3A4 medierede virkninger – Andre interaktioner og virkninger, der opstår med methylprednisolon, er beskrevet i nedenstående tabel 2.

Tabel 2. Vigtige lægemiddel- eller stofinteraktioner/-virkninger med methylprednisolon

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
Antibakteriel - Isoniazid	CYP3A4-hæmmer. Endvidere har methylprednisolon en potentiel virkning, som kan øge acetyleringshastigheden og clearance for isoniazid.
Antibiotika, Antituberkulær - RIFAMPICIN	CYP3A4-inducer
Antikoagulantia (oral)	Methylprednisolons virkning på orale antikoagulantia er varierende. Der er set øget såvel som nedsat effekt af antikoagulantia ved samtidig administration af kortikosteroider, Koagulationsindeks bør derfor monitoreres for at bibeholde den ønskede antikoagulerende effekt.
Anti-konvulsiva	

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
- CARBAMAZEPIN	CYP3A4-inducer (og substrat)
Antikonvulsiva – - PHENOBARBITAL - PHENYTOIN	CYP3A4-inducere
Antikolinergika - NEUROMUSKULÆRE BLOKKERE	Kortikosteroider kan påvirke virkningen af antikolinergika. 1) Akut myopati er rapporteret i forbindelse med samtidig brug af højdosis af kortikosteroider og antikolinergika, herunder neuromuskulære blokkere (se pkt. 4.4). 2) Antagonismen af den neuromuskulære blokkerende virkning af pancuronium og vecuronium er set hos patienter, der tager kortikosteroider. Denne interaktion kan forventes med alle kompetitive neuromuskulære blokkere.
Kolinesterasehæmmere	Det er vist, at steroider kan nedsætte virkningen af kolinesterasehæmmere ved myasthenia gravis.
Antidiabetika	Da kortikosteroider kan øge blodsukkerkoncentrationerne, kan dosisjustering af antidiabetika være nødvendig.
Antiemetika - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-hæmmere (og substrater)
Antimykotika - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	CYP3A4-hæmmere (og substrater)
Antivirale lægemidler - HIV-PROTEASE- HÆMMERE	1) CYP3A4-hæmmere (og substrater) Proteasehæmmere som indinavir og ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af kortikosteroider. 2) Kortikosteroider kan inducere metabolismen af HIV-protease-hæmmere, hvilket resulterer i reducerede plasmakoncentrationer.
Farmakokinetisk fremmer -COBICISTAT	CYP3A4-hæmmer
Aromatasehæmmere - AMINOGLUTETIMID	Aminoglutetimid-induceret binyrebarksuppression kan forværre endokrine ændringer, der skyldes længerevarende kortikosteroidbehandling.
Calciumkanalblokkere - DILTIAZEM	CYP3A4-hæmmer (og substrat)

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
Orale antikonceptiva - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON	CYP3A4-hæmmer (og substrat)
- GRAPEFRUGTJUICE	CYP3A4- hæmmer
Immunosuppressiva - CICLOSPORIN	CYP3A4-hæmmer (og substrat) 1) Gensidig metabolisk hæmning ses ved samtidig brug af ciclosporin og methylprednisolon, som kan øge plasmakoncentrationen af enten det ene eller begge stoffer. Bivirkninger relateret til disse stoffer har derfor større sandsynlighed for at forekomme ved samtidig brug. 2) Kramper er set ved samtidig brug af ciclosporin og methylprednisolon.
Immunosuppressiva - CYCLOPHOSPHAMID - TACROLIMUS	CYP3A4-substrater
Makrolidantibiotika - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN	CYP3A4-hæmmer (og substrater)
Makrolidantibiotika - TROLEANDOMYCIN	CYP3A4-hæmmer
NSAID (non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler) - højdosis ASPIRIN (acetylsalicylsyre)	1) Der kan forekomme flere tilfælde af gastrointestinal blødning og ulceration, når kortikosteroider administreres sammen med NSAID. 2) Methylprednisolon kan øge clearance af højdosis acetylsalicylsyre, hvilket kan føre til nedsat salicylatserumniveau. Seponering af methylprednisolon kan føre til forhøjet salicylatserumniveau, hvilket kan medføre en øget risiko for salicylattoksicitet.
Ikke kalium-besparende lægemidler	Når kortikosteroider anvendes sammen med ikke kaliumbesparende lægemidler (herunder diuretika), bør patienten observeres tæt for udvikling af hypokaliæmi. Der er også en øget risiko for hypokaliæmi ved samtidig brug af kortikosteroider og amphotericin B, xantener og beta-2-agonister.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Dyreforsøg har vist, at kortikosteroider nedsætter fertiliteten. (Se pkt. 5.3).

Graviditet

Nogle dyreforsøg har vist, at kortikosteroider, der administreres til hunner, kan forårsage fosterskade. Kortikosteroider administreret til gravide kvinder synes dog ikke at forårsage medfødte misdannelser. Da der ikke er udført tilstrækkelige reproduktionsforsøg hos mennesker med methylprednisolonacetat, bør Depo-Medrol kun anvendes på tvingende indikation under graviditet, når fordelene for moderen er større end den potentielle risiko for moderen eller det ufødte barn.

Kortikosteroider passerer placenta. Et retrospektivt forsøg viste en øget forekomst af lav fødselsvægt hos spædbørn født af mødre, der har fået kortikosteroider. Det tyder på, at risikoen for lav fødselsvægt er dosisafhængig hos mennesker, og kan mindskes ved at administrere lavere doser af kortikosteroider.

Spædbørn, født af mødre der har fået betydelige doser af kortikosteroider under graviditeten, skal observeres nøje og evalueres for tegn på nedsat binyrebarkfunktion, selvom neonatal binyrebarkinsufficiens synes at være sjælden hos børn, der under graviditeten har været eksponeret for kortikosteroider.

Katarakt er set hos spædbørn født af mødre som har været i længerevarende behandling med kortikosteroider under graviditeten.

Der er ingen erfaring med anvendelse af kortikosteroider under fødsler.

Amning

Depo-Medrol bør kun anvendes på tvingende indikation i ammeperioden, og i så fald bør amningen ophøre.

Kortikosteroider udskilles i human mælk. Kortikosteroider der udskilles i modermælken kan hæmme væksten og forstyrre den endogene glukokortikoidproduktion hos det ammende spædbarn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Det er ikke systematisk vurderet om kortikosteroider påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Bivirkninger som synkope, svimmelhed, synsforstyrrelser og træthed kan opstå efter behandling med kortikosteroider. I så tilfælde bør patienten ikke køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkning er rapporteret ved intratekal/epidural administration: Arachnoiditis, funktionel gastrointestinal lidelse/blæredysfunktion, hovedpine, meningitis, paraparese/paraplegi, kramper, føleforstyrrelser.

Bivirkningerne er de vanlige for systemisk behandling med kortikosteroider. De er afhængig af dosering og behandlingsvarighed. Bivirkningerne er normalt reversible og mindskes ved reduktion af dosis, hvilket normalt er at foretrække frem for seponering af behandlingen.

Over 1 % af patienterne vil få bivirkninger ved systemisk behandling. De skyldes præparatets kraftige glukokortikoide virkning. De almindeligste skyldes hæmningen af hypothalamus-hypofyse- binyrebarkfunktionen, hypokaliæmi, natriumretention og ødem.

Infektioner og infestationer	
Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Infektioner

Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)	Opportunistiske infektioner, Infektion på injektionsstedet efter ikke steril injektion, peritonitis#.
Blod og lymfesystem Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Leukocytose
Immunsystemet Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$)	Sløring af infektioner, aktivering af latente infektioner (herunder virale infektioner som herpes og cytomegalovirus, mykoser og tuberkulose).
Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)	Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, eller overfølsomhedsreaktioner
Sjælden – meget sjælden ($<1/1000$)	Opblussen efter injektion (intraartikulær injektion), steril absces.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Lægemiddeloverfølsomhed.
Det endokrine system Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$)	Hæmning af hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen med risiko for relativ binyrebarkinsufficiens efter seponering og iatrogen hyperkorticisme. Udvikling af Cushingoide symptomer, nedsat glucosetolerance, aktivering af latent diabetes mellitus stigende til manifest diabetes mellitus.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Suppression af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, seponeringssymptomer (steroider).
Metabolisme og ernæring Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$)	Hypokaliæmi, natriumretention, væskeretention og ødem. Øget behov for insulin og orale antidiabetika ved behandling af diabetes mellitus.
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Metabolisk acidose, epidural lipomatose, hypokalemisk alkalose, dyslipidæmi, lipomatose, øget appetit (kan forårsage vægtøgning).

Psykiske forstyrrelser Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Affektive forstyrrelser (herunder nedtrykthed, eufori, søvnløshed, humørsvingninger, personlighedsændringer, psykoser). Følgende bivirkninger er mest almindelige hos børn: humørsvingninger, unormal opførsel og søvnløshed. Affektive forstyrrelser (herunder affektlabilitet, stofafhængighed, selvmordstanker). Psykotiske forstyrrelser (herunder manivrangforestillinger, hallucinationer og skizofreni), konfusion, mental forstyrrelse, angst, unormal opførsel og irritabilitet.
Nervesystemet Sjælden – meget sjælden ($< 1/1000$)	Øget intrakranielt tryk med papilødem [Benign intrakraniell hypertension], kramper, amnesi, kognitiv forstyrrelse, svimmelhed, hovedpine, pseudotumor cerebri.
Øjne Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Katarakt, posterior subkapsulær katarakt, glaukom. Exophthalmus, blindhed associeret med intralæsional behandling omkring ansigt og hoved, corioretinopati, sløret syn (se også pkt. 4.4).
Øre og labyrnt Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Vertigo.
Hjerte Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Hjerteinsufficiens hos hjertesygge. Arytmi.
Vaskulære sygdomme Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Hypertension. Trombotiske hændelser, hypotension.
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Lungeemboli, hikke.

Mave-tarm-kanalen Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$) Sjælden – meget sjælden ($< 1/1000$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Ulcus pepticum med risiko for perforation og blødning samt forværring af bestående ventrikelulcus. Dyspepsi. Gastrisk blødning, tarmperforation, pankreatitis, ulcerativ esophagitis, esophagitis, abdominal smerter, abdominal distension, diarré, kvalme.
Lever og galdeveje Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Hepatitis, forhøjede leverenzymtal (f.eks. forhøjet alanin aminotransferase (ALAT) og aspartat-aminotransferase (ASAT)).
Hud og subkutane væv Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Subkutan og kutan atrofi. cushingoide hudforandringer med ændret fedtfordeling, striae, hirsutisme, petekkier, ekkymoser, hudatrofi, akne. Angioødem, erytem, hyperhidrose, udslæt, pruritus, urticaria, hyper eller hypopigmentering af huden, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Muskelsvaghed, osteoporose. Væksthæmning. Kortikosteroid myopati, Patologiske frakturer, aseptisk nekrose. Charcot lignende artropati, knoglenekrose, muskelatrofi, neuropatisk artropati, arthralgi, myalgi.
Det reproduktive system og mammae Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$)	Menstruationsforstyrrelser.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Nedsat sårheling, perifert ødem, irritabilitet (hos børn). Reaktion ved injektionsstedet, forbigående lokal hævelse og rødme efter intrasynovial injektion, steril absces på injektionsstedet, træthed, utilpashed.

Undersøgelser Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Forhøjet basisk fosfatase. Dette er reversibelt ved seponering af behandlingen. Øget intraokulært tryk. Nedsat kulhydrattolerans. Forhøjet urin calcium, nedsat reaktion på hudtest, øget serumkarbamid.
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Spinal kompressionsfrakturer, seneruptur (især akillesenen)

Peritonitis kan være det primære tegn eller symptom på sygdomme i mave-tarmkanalen, som f.eks. perforation, obstruktion eller pankreatitis (se pkt 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Akut overdosering af kortikosteroider, inklusiv Depo-Medrol, medfører ingen kliniske symptomer.

Hyppig dosering over en længere periode kan fremkalde en Cushing-lignende tilstand.

Rapporter om akut toksicitet og/eller død pga. overdosering med kortikosteroider er sjældne.

Få dages overdosering med kortikosteroid forventes ikke at medføre skadelige virkninger, med mindre doserne er ekstreme, så længe behandlingen ikke samtidig er relativt kontraindiceret, som hos patienter med diabetes mellitus, glaucom eller aktiv peptisk ulceration eller hos patienter, der behandles med digitalis, antikoagulantia (coumarin-derivater) eller kaliumudskillende diuretika.

Behandling

Symtomatisk behandling af evt. komplikationer på grund af kortikosteroidernes metaboliske effekt, den grundliggende sygdom, følgesygdomme eller interaktioner. Der kendes ingen specifik antidot ved tilfælde af overdosering. Symptomatisk og understøttende behandling anbefales.

Methylprednisolon er dialyserbart.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Glukokortikoider. ATC-kode: H 02 AB 04.

Methylprednisolon er et potent antiinflammatorisk steroid med større antiinflammatorisk styrke end prednisolon og mindre tendens til at inducere natrium- og væskeretention end prednisolon. Glukokortikoid med antiallergisk, immunosuppressive og protraheret virkning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Depo-Medrol indeholder tungtopløselige acetatester af methylprednisolon. Ved injektion af Depo-Medrol deponeres et depot af mikrokrystaller på injektionsstedet, der muliggør en absorption fordelt over flere uger.

Efter intramuskulær injektion opnås maksimal plasmakonzentration i løbet af det første døgn, hvorefter koncentrationen falder i løbet af 2-3 uger.

I et in-house studie med 8 frivillige personer, blev farmakokinetikken bestemt efter en enkelt 40 mg intramuskulær dosis af Depo-Medrol. Den gennemsnitlige individuelle maksimale plasmakonzentration var $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, den gennemsnitlige individuelle maksimale tid var $7,25 \pm 1,04$ timer, og det gennemsnitlige areal under kurven (AUC) var $1354,2 \pm 424$, 1 ng/ml $\times$ timer (dag 1-21).

Ved intramuskulær administration er den højeste serumkoncentration 1,48 µg/ml efter 7,3 timer.

Distribution

Methylprednisolon fordeles bredt i vævene, krydser blodhjernebarrieren og udskilles i human mælk. Det åbenbare fordelingsvolumen er omkring 1,4 l/kg. Methylprednisolons plasmaproteinbinding er ca. 77 % hos mennesker.

Metabolisme

Methylprednisolon metaboliseres i leveren hos mennesker til inaktive metabolitter, hvor de største er 20 α -hydroxymethylprednisolon og 20 β -hydroxymethylprednisolon.

Metabolisme i leveren foregår primært via CYP3A4 enzymet (se pkt. 4.5 for en liste over lægemiddelinteraktioner baseret på CYP3A4-medieret metabolisme).

Methylprednisolon kan, som mange andre CYP3A4 substrater, muligvis også være et substrat for ATP-binding cassette (ABC) transportproteinet p-glycoprotein, der påvirker fordeling i vævene og interaktion med andre lægemidler.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for total methylprednisolon er i intervallet 1,8-5,2 timer. Den totale clearance er omkring 5-6 ml/min/kg.

Udskilles i urinen som glukoronider, sulfater og konjugerede forbindelser. En mindre del også i fæces og galde.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser. Toksiciteten set i forsøg med gentagne doser er forventet at opstå efter vedvarende eksponering på eksogene binyrebarksteroider.

Karcinogenicitet

Methylprednisolon er ikke formelt blevet evalueret i karcinogenicitetsforsøg med gnavnere.

Mutagent potentiale

Methylprednisolon er ikke formelt blevet evalueret for genotoksicitet.

Methylprednisolonsulfonat, som har den samme struktur som methylprednisolon, har ikke vist mutagent potentiale i begrænsede genotoksicitetsforsøg

Reproduktionstoksicitet

Toksicitetsforsøg med gentagne doser af kortikosteroider hos rotter har påvist nedsat fertilitet. Hanrotter fik kortikosteron-doser på 0, 10 og 25 mg/kg/dag som subkutan injektion én gang daglig i 6 uger og de parrede sig med hunrotter, som ikke fik behandling. Den høje dosis blev reduceret til 20 mg/kg/dag efter dag 15. Der ses et fald i parringspropper, som kan være sekundær til den atrofi, der induceres i de sekundære kønsorganer. Antallet af implantationer og levende fostre blev reduceret.

Kortikosteroider har vist sig at være teratogene hos mange arter, når de gives i doser svarende til den humane dosis. I reproduktionsforsøg på dyr blev det påvist, at glukokortikosteroider som methylprednisolon øger antallet af misdannelser (ganespalte, skeletale misdannelser), fosterdødelighed (f.eks. stigning i resorptioner) og intrauterin væksthæmning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid

Macrogol 3350

Myristyl-Gamma-picoliniumhydrochlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Depo-Medrol må ikke blandes eller fortyndes med andre opløsninger. Parenterale lægemidler, herunder Depo-Medrol, bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas.

Engangssprøjte.

Pakningsstørrelser

1 hætteglas med 1 ml, 2 ml eller 5 ml injektionsvæske.

25 hætteglas med 1 ml eller 2 ml injektionsvæske.

1 engangssprøjte med 2 ml injektionsvæske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS

Lautrupvang 8

2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

03239

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. april 1960

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

8. februar 2024