

8. februar 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Medrol, tabletter

0. D.SP.NR.
1708

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Medrol

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Methylprednisolon 32 mg og 100 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter

32 mg: hvid, oval, ellipseformet konveks tablet med "Upjohn176" præget på den ene side og krydskærv på den anden side. Krydskærven er der, for at tabletten kan deles, så den er nemmere at sluge, ikke for at kunne dosere to halve eller fire kvarte tabletter.

100 mg: blå, rund tablet med "Upjohn3379" præget på den ene side og krydskærv på den anden side. Krydskærven er der, for at tabletten kan deles, så den er nemmere at sluge, ikke for at kunne dosere to halve eller fire kvarte tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

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

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

Dosis bør øges før, under og efter stress-situationer.
For patienter med diabetes kan en højere insulindosis være påkrævet under pågående behandling (se pkt. 4.4).

Reduktion af døgndosis bør ske gradvis, og den må ikke reduceres med mere end 4 mg hver 3. og 7. dag til mindst mulig vedligeholdelsesdosis er nået, eller til behandlingen ophører.

4.3 Kontraindikationer

Systemiske svampeinfektioner.

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

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

Kortikosteroider kan øge modtagelighed for infektioner og maskere tegn på infektioner, og nye infektioner kan forekomme under behandlingen. Når kortikosteroider anvendes, nedsættes modstandskraften, og det kan være svært at identificere infektionen. Patogene infektioner herunder virus, bakterie, svamp, protozoer eller helminthiske organismer i kroppen kan være forbundet med brug af kortikosteroider alene eller i kombination med andre immunsuppressive lægemidler, der påvirker cellulær immunitet, humoralt immunitet eller den neutrofile funktion. Disse infektioner kan være milde, men også alvorlige og til tider fatale. Ved øget dosis af kortikosteroider blev de infektiøse komplikationer øget.

Patienter, der får immunsupprimerende lægemidler er mere modtagelige for infektioner i forhold til raske personer. Skoldkopper og mæslinger kan fx blive mere alvorlig og endda føre til dødsfald hos ikke-immuniserede børn og voksne i behandling med kortikosteroider. De bør derfor 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 inaktive 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 kortikosteroid 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.

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 har binyrebarkinsufficiens. Rutinemæssig brug af kortikosteroider ved septisk shock anbefales ikke. Et systematisk review af en kortvarig, højdosis kortikosteroidbehandling, understøtter ikke brugen heraf. En meta-analyse tyder på, at en længere behandling (5-11

dage), med lavdosis kortikosteroid kan reducere dødeligheden, særligt hos patienter med vasopressor-afhængigt septisk shock.

Hvis der anvendes rifampicin i et antituberkuløst 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.

Immunsystemet

Allergiske reaktioner (fx angioødem) kan forekomme.

De nødvendige forholdsregler skal, grundet sjældne tilfælde af hudreaktioner og anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner hos patienter behandlet med kortikosteroider, tages før administration af 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.

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 kortikosteroidbehandlingen. Dosering hver anden dag kan mindske denne bivirkning.

Akut binyrebarkinsufficiens med fatalt udfald kan forekomme ved hurtig seponering af kortikosteroider.

”Withdrawal”-symptomer: Feber, myalgier, artralgi, hovedpine og dårlig almentilstand. Lægemiddelinduceret binyrebarkinsufficiens kan mindskes ved gradvis nedtrapning af behandlingen. Denne relative insufficiens kan vedvare i måneder efter seponering af behandlingen. Kortikosteroidbehandlingen bør derfor genoptages, hvis der opstår stress hos patienten i denne periode. Hvis patienten allerede får kortikosteroider, kan det være nødvendigt at øge dosis.

Seponerings-symptomer, som ikke er relateret til binyrebarkinsufficiens, kan også opstå ved pludselig 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 Cushings sygdom.

Kortikosteroidvirkningen øges hos patienter, der lider af hypothyreoidisme.

Metabolisme og ernæring

Behandling med kortikosteroider kan øge insulinresistens, hvorfor der er risiko for udvikling af manifest diabetes hos patienter med nedsat glukosetolerance. Dette kan tilsvarende medføre et øget behov for insulin eller orale antidiabetika hos patienter i behandling for diabetes mellitus.

Psykiske forstyrrelser

Psykiske forstyrrelser kan forekomme efter kortikosteroidbehandling, lige fra eufori, søvnløshed, humørsvingninger, personlighedsændringer og alvorlig depression til direkte psykotisk manifestation. Eksisterende emotionel ustabilitet eller psykotiske tendenser 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 blevet 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).

Selvom kontrollerede kliniske forsøg har vist, at kortikosteroider er effektive med hensyn til at fremskynde bedring i perioder med akut forværring ved multipel sklerose, viser de ikke, at kortikosteroider påvirker det endelige udfald eller sygdommens naturlige udvikling. Forsøgene viser, at kortikosteroider skal anvendes i relativt høje doser for at have en signifikant virkning.

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.

Langtidsbrug af kortikosteroider kan medføre subkapsulær katarakt og nukleær katarakt (specielt hos børn), eksophthalmus eller øget intraokulært tryk, som kan føre til glaucom 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, såsom dyslipidæmi og hypertension, kan prædisponere behandlede patienter, som har eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer, til yderligere kardiovaskulære bivirkninger, hvis der anvendes høje doser og længere behandling. Derfor bør kortikosteroider anvendes med forsigtighed til disse patienter og der bør være opmærksomhed på risikojusteringer og yderligere monitorering af hjertet, hvis det er nødvendigt. Lave doser og doser administreret hver 2. dag kan reducere incidensen af komplikationer ved kortikosteroidbehandlingen.

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, diverticulitis, nylig intestinal anastomose, eller aktiv eller latent peptisk ulceration.

Lever

Sygdomme i lever og galdeveje er sjældent rapporteret og de fleste tilfælde er reversible efter seponering af behandlingen. 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 antikolinergika som fx neuromuskulære blokkere (fx pancuronium). Denne akutte myopati er universel, kan omfatte 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 sjælden 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.

Nyre 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 kortikosteroider 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 dosisafhængig, skal en vurdering af dosis, behandlingsvarighed, risk/benefit, samt om dosis skal gives dagligt eller intermitterende, foretages for hver patient.

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

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).

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

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 højdosisbehandling med kortikosteroider kan være nødvendig. (Se pkt. 4.2).

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

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.

Hjælpestoffer

Medrol tabletter 32 mg indeholder:

Saccharose: Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Lactose: Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Medrol tabletter 100 mg indeholder:

Natrium: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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 langtidsbehandling, og behandlingen bør kun anvendes til særligt akutte langtidsindikationer. Dosering hver anden dag forhindrer eller mindsker normalt denne bivirkning (se pkt. 4.2).

Spædbørn 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.

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.

CYP3A4-inducere – Lægemidler der inducerer CYP3A4-aktiviteten, øger generelt clearance i leveren, som medfører en nedsat plasmakoncentration af CYP3A4-substratlægemidler. Ved samtidig administration kan det være nødvendigt med en øget dosis af methylprednisolon for at opnå det ønskede resultat.

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

Ikke-CYP3A4 medierede virkninger – Andre interaktioner og virkninger, der opstår med methylprednisolon, er beskrevet i nedenstående tabel 1.

Tabel 1 viser en liste og beskrivelse af de mest almindelige og/eller klinisk vigtige lægemiddelinteraktioner eller virkning med methylprednisolon.

Tabel 1. Vigtig 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-hæmmer
Antikoagulantia (oral)	Methylprednisolons virkning på orale antikoagulantia er varierende. Der er set øget såvel som nedsat effekt af antikoagulanter ved samtidig administration af kortikosteroider, Koagulationsindeks bør derfor monitoreres for at bibeholde den ønskede antikoagulerende effekt.
Anti-konvulsiva - CARBAMAZEPIN	CYP3A4-hæmmere (og substrater)
Antikonvulsiva - PHENOBARBITAL - PHENYTOIN	CYP3A4-inducere
Antikolinergika - NEUROMUSKULÆR BLOKKER	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

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
	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 midler - HIV-PROTEASE-HÆMMERE	CYP3A4-hæmmere (og substrater) 1) Proteasehæmmere som indinavir og ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af kortikosteroider. 2) Kortikosteroider kan inducere metabolismen af HIV-proteasehæmmere, 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-hæmmere (og substrater)
Orale antikonceptiva - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON	CYP3A4-hæmmere (og substrater)
Grapefrugtjuice	CYP3A4-hæmmere
Immunsuppressiva - CICLOSPORIN	CYP3A4-hæmmere (og substrater) 1) Gensidig metabolisk hæmning ses ved samtidig brug af ciclosporin og methylprednisolon, som kan øge plasmakoncentrationen af enten det ene eller begge

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
	stoffer. Bivirkninger relateret til disse stoffer har derfor større sandsynlighed for at forekomme. 2) Kramper er set ved samtidig brug af ciclosporin og methylprednisolon.
Immunsuppressiva - CYCLOPHOSPHAMID - TACROLIMUS	CYP3A4-substrater
Makrolidantibiotika - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN	CYP3A4-hæmmere (og substrater)
Makrolidantibiotika - TROLEANDOMYCIN	CYP3A4-hæmmere
NSAID (non-steroidale 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. Sponering af methylprednisolon kan føre til forhøjet salicylatserumniveau, hvilket kan medføre en øget risiko for salicylattoksicitet.
Kaliumdepletterende lægemidler	Når kortikosteroider anvendes sammen med kaliumdepletterende 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 i høje doser, 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 methylprednisolon, bør Medrol kun anvendes på tvingende indikation under graviditet, når fordelene for moderen er større end den potentielle risiko for moderen eller det ufødte barn.

Visse kortikosteroider passerer hurtigt placenta. Et retrospektivt studie 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 det synes at være sjældent forekommende.

Der er ingen erfaring med anvendelse af kortikosteroider under fødsler.

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

Amning:

Medrol bør kun anvendes på tvingende indikation i ammeperioden når fordelene for moderen er større end den potentielle risiko for moderen eller barnet.

Methylprednisolon udskilles i modermælk. 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.

Der er ikke foretaget systematiske undersøgelser af Medrols påvirkning af evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner. Bivirkninger som svimmelhed, synsforstyrrelser og træthed kan opstå efter behandling med kortikosteroider. I sådanne tilfælde bør patienten ikke køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne er de vanlige for systemisk behandling med kortikosteroider. De er afhængige af dosis 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. De skyldes præparatets kraftige glukokortikoide virkning. De almindeligste er hæmning af hypothalamus-hypofyse-binyrebark-funktionen, hypokaliæmi, natriumretention samt ødem.

Infektioner og infestationer Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Infektioner, opportunistiske infektioner Peritonitis [#]
Blod og lymfesystem Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Leukocytose
Immunsystemet Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$)	

Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sløring af infektioner, aktivering af latente infektioner (herunder virale infektioner, mykoser og tuberkulose). Lægemiddel-overfølsomhedsreaktioner, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Det endokrine system Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Hæmning af hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen med risiko for relativ binyrebarkinsufficiens efter seponering. Udvikling af Cushingoide symptomer, aktivering af latent diabetes mellitus stigende til manifest diabetes mellitus Suppression af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, seponeringssymptomer (steroider)
Metabolisme og ernæring Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Hypokaliæmi, natriumretention, væskeretention og ødem, nedsat glukosetolerance Metabolisk acidose, epidural lipomatose, hypokalemisk alkalose, dyslipidæmi, øget behov for insulin og orale antidiabetika ved behandling af diabetes mellitus, lipomatose, øget appetit (kan forårsage vægtøgning)
Psykiske forstyrrelser Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Affektive forstyrrelser (herunder depression og eufori). Psykotiske forstyrrelser (herunder mani, vrangforestillinger, hallucinationer og skizofreni). Affektive forstyrrelser (herunder affektlabilitet, stofafhængighed, selvmordstanker). Psykotisk opførsel, mentalt forstyrret, personlighedsændringer, forvirring, angst, humørsvingninger, unormal opførsel, søvnløshed, irritation.
Nervesystemet Sjælden – meget sjælden ($< 1/1000$)	Øget intrakranielt tryk (med papilødem [benign intrakraniell hypertension]),

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	interkraniel hypertension, pseudotumor cerebri. Kramper, hukommelsestab, kognitive forstyrrelser, svimmelhed, hovedpine.
Øjne Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Katarakt Glaukom Exophthalmus, chorioretinopati, sløret syn (se også pkt. 4.4).
Øre og labyrint Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Vertigo
Hjerte Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Hjerteinsufficiens hos hjertesygge personer
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 ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjælden – meget sjælden ($< 1/1000$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Ulcus pepticum med risiko for perforation og blødning Tarmperforation, gastrisk blødning, pankreatitis, esophagitis Abdominal distension, ulcerativ esophagitis, mavesmerte, diarré, dyspepsi, kvalme
Lever og galdeveje Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Forhøjede leverenzymtal (f. eks forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) og alanin-aminotransferase (ALAT))
Hud og subkutane væv Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$)	

	Cushingoide hudforandringer med ændret fedtfordeling, angioødem, hirsutisme, petekkier, ekkymoser, purpura, hudatrofi, erythema, hyperhidrose, striae, udslæt, pruritus, urticaria, akne
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).	Osteoporose. Muskelsvaghed, væksthæmning hos børn Kortikosteroid myopati, patologiske frakturer, aseptisk nekrose Myalgi, muskelatrofi, knoglenekrose, neuropatisk artropati, arthralgi
Det reproduktive system og mammae Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og forstyrrelser ved administrationsstedet Almindelig – meget almindelig ($\geq 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Nedsat sårheling Perifert ødem, træthed, utilpashed
Undersøgelser Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Nedsat kaliumniveau i blodet Forøget intraokulært tryk Forhøjet basisk fosfatase, nedsat kulhydrattolerans, forhøjet urin calcium, øget serumkarbamid, nedsat reaktion på hudtest.
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Spinale kompressionsfrakturer, seneruptur (især akillessenen),

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, inklusive Medrol, medfører ingen kliniske symptomer. Hyppig dosering over en længere periode kan fremkalde en Cushing-lignende tilstand.

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. Hyppigt gentagne doser over en længerevarende periode kan give cushingoide tilstande. Akut toksicitet og/eller dødelighed er på grund af overdosering er sjælden.

Behandling:

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

Methylprednisolon er dialysérbart.

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. Det har en større antiinflammatorisk effekt end prednisolon, men en mindre tendens til at forårsage natrium- og væskeretention end prednisolon. Den relative effekt af methylprednisolon og hydrocortison er mindst 4 til 1. Glukokortikoider bindes til glukokortikoidreceptor-proteiner i cytoplasma. Hormonreceptorkomplekset bindes til cellekernens DNA og påvirker såvel transskriptions- som translationsprocesserne. Glukokortikoidernes fysiologiske og farmakologiske virkninger skyldes virkninger på det intermediære stofskifte.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Methylprednisolons farmakokinetik er linær og uafhængig af administrationsvej.

Absorption

Methylprednisolon absorberes hurtigt, og den maksimale plasmakoncentration opnås inden for ca. 1,5-2,3 timer efter oral administration hos normale raske forsøgspersoner.

Den absolutte biotilgængelighed for methylprednisolon hos normale raske forsøgspersoner er generelt høj (82-89%) efter oral administration.

Distribution

Methylprednisolon fordeles bredt i vævene, krydser blodhjernebarrieren og udskilles i modermælken. Det åbenbare fordelingsvolumener 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-bindingskassetten (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.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerheden af methylprednisolon som en potent antiinflammatorisk stof ved kortvarige inflammatoriske sygdomme understøttes af den ikke-kliniske database, viden om sikkerhed fra flere års klinisk erfaring samt overvågning efter markedsføring.

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser i mus, rotter, kaniner og hunde ved intravenøs, intraperitoneal, subkutan, intramuskulær og oral administration.

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 gnavere.

Mutagenese:

Methylprednisolon er ikke formelt blevet evalueret for genotoksicitet. Methylprednisolon-sulfonat, 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

dagligt 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

32 mg tabletter:

Lactosemonohydrat
Paraffinolie
Calciumstearat
Majsstivelse
Saccharose

100 mg tabletter:

Methylcellulose
Natriumstivelsesglycolat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Magnesiumstearat
Indigotin I (E132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Medrol 32 mg
Blister med klar PVC/aluminiumsfolie
Glasbeholder med lavdensitets-polypropylenlåg indeholdende 20 eller 50 tabletter.

Medrol 100 mg

Blister med klar PVC/aluminiumsfolie
Glasbeholder med lavdensitets-polypropylenlåg indeholdende 20 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

32 mg: 14644
100 mg: 13369

9. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
18. december 1957

10. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
8. februar 2024