

8. februar 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Solu-Medrol, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
02858

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Solu-Medrol

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Methylprednisolon 40 mg, 125 mg, 500 mg og 1 g som methylprednisolonnatriumsuccinat

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Benzylalkohol:

Solu-Medrol 500 mg pulver og 7,8 ml solvens (vand til injektionsvæsker) indeholder 70,2 mg benzylalkohol pr. 7,8 ml solvens, svarende til 9 mg/ml.

Solu-Medrol 1 g pulver og 15,6 ml solvens (vand til injektionsvæsker) indeholder 140,4 mg benzylalkohol pr. 15,6 ml solvens, svarende til 9 mg/ml.

Natrium:

Solu-Medrol 500 mg pulver og 7,8 ml solvens (vand til injektionsvæsker) indeholder 58,3 mg natrium pr. hætteglas.

Solu-Medrol 1 g og 15,6 ml solvens (vand til injektionsvæsker) indeholder 116,8 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Det frysetørrede pulver er hvidt eller off-white og solvens er en klar, farveløs opløsning.

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.

Solu-Medrol skal gives som intravenøs injektion eller infusion eller som intramuskulær injektion.

Børn:

Dosis bør reduceres til spædbørn og børn, men skal dog fastsættes på baggrund af tilstandens sværhedsgrad og patientens respons snarere end på barnets alder eller vægt. Doseringen bør ikke være mindre end 0,5 mg/kg per 24 timer.

BEMÆRK: Nogle af methylprednisolonnatriumsuccinatformuleringerne indeholder benzylalkohol (se pkt. 4.4).

Anbefalede doseringer for Solu-Medrol:

Indikation	Dosering
Tillægsbehandling ved livstruende tilstande	Anvend 30 mg/kg intravenøst over mindst 30 minutter. Dosis kan gentages hver 4.-6. time i op til 48 timer.
Reumatiske lidelser ved manglende effekt af standardbehandling (eller i perioder med forværring)	Anvend den ene af nedenstående behandlinger som intravenøs pulsterapi over mindst 30 minutter. Behandlingen kan gentages hvis forbedring udebliver 1 uge efter behandlingen, eller som patientens tilstand fordrer det. 1 g dagligt i 1-4 dage, eller 1 g per måned i 6 måneder.
Systemisk lupus erythematosus ved manglende effekt af standardbehandling (eller i perioder med forværring)	Anvend 1 g daglig i 3 dage som intravenøs pulsterapi over mindst 30 minutter. Dosis kan gentages, hvis forbedring udebliver 1 uge efter behandlingen, eller som patientens tilstand fordrer det.
Multipel sklerose ved manglende effekt af standardbehandling (eller i perioder med forværring)	Anvend 1 g dagligt i 3 eller 5 dage som intravenøs pulsterapi over mindst 30 minutter. Dosis kan gentages hvis forbedring udebliver 1 uge efter behandlingen, eller som patientens tilstand fordrer det.
Ødematøse tilstande som glomerulonefritis eller lupus nefritis ved manglende effekt af standardbehandling (eller i perioder med forværring)	Anvend den ene af nedenstående behandlinger som intravenøs pulsterapi over mindst 30 minutter. Behandlingen kan gentages hvis forbedring udebliver 1 uge efter behandlingen, eller som patientens tilstand fordrer det. 30 mg/kg hver anden dag i 4 dage, eller 1 g dagligt i 3, 5 eller 7 dage.

Terminal cancer (for at øge livskvaliteten)	Anvend 125 mg dagligt intravenøst i op til 8 uger.
Forebyggelse mod kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapi	Ved mild til moderat kvalmefremkaldende kemoterapi: Anvend 250 mg intravenøst over mindst 5 minutter 1 time før kemoterapi. Gentag Solu-Medrol dosis ved påbegyndelse af kemoterapi samt ved afslutning af kemoterapi. Et kloreret phenothiazin kan også anvendes sammen med den første dosis Solu-Medrol for øget effekt. Ved svær kvalmefremkaldende kemoterapi: Anvend 250 mg intravenøst over mindst 5 minutter med passende doser metoclopramid eller et butyrophenon 1 time før kemoterapi. Gentag Solu-Medrol dosis ved påbegyndelse af kemoterapi samt ved afslutning af kemoterapi.
Akut rygmærksskade	Behandling skal påbegyndes inden for 8 timer efter skade. For patienter som påbegynder behandling inden 3 timer efter skade: Anvend 30 mg/kg som intravenøs bolus over en 15-minutters periode efterfulgt af en 45-minutters pause og derefter kontinuerlig intravenøs infusion af 5,4 mg/kg per time over 23 timer. For patienter som påbegynder behandling mellem 3 og 8 timer efter skade: Anvend 30 mg/kg som intravenøs bolus over en 15-minutters periode efterfulgt af en 45-minutters pause og derefter kontinuerlig intravenøs infusion af 5,4 mg/kg per time over 47 timer. Der skal anlægges separat intravenøs adgang til infusionspumpen.
<i>Pneumocystis jiroveci</i> Pneumoni hos patienter med AIDS	Behandling skal påbegyndes indenfor 72 timer før initial anti-pneumocystis behandling. En mulig behandling er at anvende 40 mg intravenøst hver 6.-12. time med gradvis aftrapning over maksimalt 21 dage eller indtil afslutning af anti-pneumocystis behandling. På grund af den øgede risiko for reaktivering af mykobakteriel tuberkulose hos AIDS patienter, skal anvendelse af antimykobakteriel terapi overvejes, hvis kortikosteroider anvendes hos denne højrisikogruppe. Patienten skal også overvåges for aktivering af andre latente infektioner.
Forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)	To behandlinger er undersøgt: 0,5 mg/kg intravenøst hver 6. time i 72 timer, <u>eller</u>

	125 mg intravenøst hver 6. time i 72 timer, skift til et oralt kortikosteroid og aftrap dosis. Sammenlagt behandlingstid skal være mindst 2 uger.
Som tillægsbehandling ved andre indikationer	Initialdosis varierer fra 10 til 500 mg intravenøst, afhængig af den kliniske tilstand. Højere doser kan kræves til korttidsbehandling af svære, akutte tilstande. Initiale doser op til 250 mg skal anvendes intravenøst over mindst 5 minutter, mens højere doser skal anvendes over mindst 30 minutter Efterfølgende doser kan anvendes intravenøst eller intramuskulært med intervaller som patientens respons og kliniske tilstand fordrer det.

Initiale doser op til 250 mg skal anvendes intravenøst over mindst 5 minutter, mens større doser skal anvendes over mindst 30 minutter. Præparatet rekonstitueres som foreskrevet (se også pkt. 6.6).

For at undgå problemer med forlideligheder og holdbarhed anbefales det, at methylprednisolonnatriumsuccinat ikke administreres sammen med andre lægemidler, hvis det er muligt, dvs. enten som intravenøs støddosis via i.v. medicineringskammer, eller som en i.v. ”piggy-back”-opløsning (se pkt. 6.6).

Brugsanvisning for todelte hætteglas (Act-O-Vial):

1. Tryk plastikhætten hårdt nedad, således at solvens løber ned i den underste del af flasken.
2. Ryst flasken indtil indholdet er opløst.
3. Fjern den cirkulære plastikbeskytter, der dækker gummimembranen. Desinficer gummimembranen.
4. Stik kanylen (21G) vinkelret ind gennem midten af gummimembranen indtil kanylespiden er synlig. Vend flasken om og træk den ønskede dosis op.

Gentagne doser kan administreres som ovenfor.

4.3 Kontraindikationer

Systemiske svampeinfektioner.

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Intratekal anvendelse (se pkt. 4.8).

Epidural anvendelse (se pkt. 4.8).

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

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

Immunsupprimerende virkning/ øget modtagelighed over for infektioner

Kortikosteroider kan øge modtagelighed for infektion, maskere tegn på infektioner, og nye infektioner kan forekomme under behandling. Behandling med kortikosteroider kan nedsætte modstandskraften, og lokalisering af infektionen kan være vanskelig. Infektioner med patogene vira, bakterier, svampe, protozoer eller helminter kan være en følge af behandling med kortikosteroider alene eller i kombination med andre immunosuppressiva,

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.

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 i behandling med immunsupprimerende doser af kortikosteroider bør oplyses om, at de bør undgå smitte, og at de ved eksponering skal søge medicinsk rådgivning. Dette gælder især børn.

Døde 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 samtidig med et passende tuberkuloseregime.

Hvis kortikosteroider er indiceret til patienter med latent tuberkulose eller tuberkulin-reaktive patienter, skal disse observeres nøje, da genopblussen af sygdommen kan forekomme. Ved længerevarende kortikosteroidbehandling bør patienterne modtage kemoprophylakse. Ved anvendelse af 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.

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.

Patienter i kortikosteroidbehandling bør ikke blive vaccineret mod kopper, mens de er i behandling. Andre immuniseringsprocedurer 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, f.eks. for Addisons sygdom.

Immunsystemet

Allergiske reaktioner (f.eks. 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 Solu-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 eller sjældnere kan mindske denne bivirkning.

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

Lægemeddelinduceret sekundær binyrebarkinsufficiens kan derfor mindskes ved gradvis reduktion af dosis. Denne relative insufficiens kan vedvare i måneder efter seponering. Hormonbehandlingen 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 Cushings sygdom.

Kortikosteroidvirkningen øges hos patienter, der lider af hypothyreoidisme.

Metabolisme og ernæring

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

Psyriske forstyrrelser

Psyriske 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 psyriske 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. Psyriske forstyrrelser er blevet rapporteret efter seponering af kortikosteroider, men frekvensen er ikke kendt. Patienter/sundhedspersonale bør søge medicinsk vejledning, hvis patienten får psyriske forstyrrelser, især ved mistanke om depression eller selvmordstanker. Patienter/sundhedspersonale skal være opmærksom på mulige psyriske 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 alvorlige medicinske hændelser i forbindelse med intratekal/epidural anvendelse (se pkt. 4.8).

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 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 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 i kortikosteroidbehandlingen.

Der er set hjerterytmier og/eller kredsløbskollaps og/eller hjerrestop efter hurtig indgift af høje intravenøse doser methylprednisolonnatriumsuccinat (mere end 0,5 g indgivet på under 10 minutter). Bradykardi er set under eller efter anvendelse af høje doser methylprednisolonnatriumsuccinat og kan være uafhængig af infusionshastigheden.

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-tarm-kanalen, 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 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 (f.eks. myasthenia gravis) eller hos patienter som får samtidig behandling med antikolinergika som f.eks. neuromuskulære blokkere (f.eks. 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.

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 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, og øger ved længerevarende behandling risikoen for osteoporose.

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 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.

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 højdosis behandling med kortikosteroider kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

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

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

Solu-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

Benzylalkohol

Solu-Medrol 500 mg og 1 g i hætteglas indeholder benzylalkohol (se pkt. 2).

Konserveringsmidlet benzylalkohol kan medføre overfølsomhedsreaktioner. Intravenøs indgift af benzylalkohol er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos pædiatriske patienter, herunder nyfødte ("gaspingsyndrom"). Selvom normale terapeutiske doser af lægemidlet sædvanligvis indeholder en væsentlig lavere mængde benzylalkohol end de mængder, der er blevet rapporteret i forbindelse med "gaspingsyndrom", er mængden af benzylalkohol, som kan forårsage toksicitet ukendt. Formuleringer, der indeholder benzylalkohol, bør kun anvendes til nyfødte på tvingende indikation, og hvis der ikke er nogen alternativer. Nyfødte, der er født for tidligt og med en lav fødselsvægt, kan have større risiko for at udvikle toksicitet. Formuleringer, der indeholder benzylalkohol, bør ikke anvendes til børn under 3 år i mere end 1 uge, medmindre det er strengt nødvendigt. Det er vigtigt at tage den samlede mængde fra alle benzylalkohol-kilder i betragtning, og store mængder bør anvendes med forsigtighed og kun hvis det er strengt nødvendigt, især hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, samt hos kvinder, der er gravide eller ammer, da der er risiko for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose).

Følgende formuleringer indeholder ikke benzylalkohol:

Solu-Medrol 40 mg og 125 mg i hætteglas
Solu-Medrol 40 mg (Act-O-Vial)
Solu-Medrol 125 mg (Act-O-Vial).

Natrium

Solu-Medrol 40 mg og 125 mg indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas eller pr. todelt hætteglas (Act-O-Vial), dvs. de er i det væsentlige natriumfrie.

Solu-Medrol 500 mg pulver og 7,8 ml solvens (vand til injektionsvæsker) indeholder 58,3 mg natrium pr. hætteglas, svarende 2,92% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Solu-Medrol 1 g pulver og 15,6 ml solvens (vand til injektionsvæsker) indeholder 116,8 mg natrium pr. hætteglas, svarende 5,84% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

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

Høje doser kortikosteroider kan medføre pankreatitis hos børn.

Der kan udvikles hypertrofisk kardiomyopati efter administration af methylprednisolon til for tidligt fødte spædbørn, og der skal derfor udføres relevant diagnostisk evaluering og monitorering af hjertefunktion og -struktur.

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-substrat-lægemidler. 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 2.

Tabel 2 viser en liste og beskrivelse af de mest almindelige og/eller klinisk vigtige lægemiddelinteraktioner eller virkning med methylprednisolon.

Tabel 2. 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.

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
Antibiotika, Antituberkulær - RIFAMPICIN	CYP3A4- inducere
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 - CARBAMAZEPIN	CYP3A4- inducere (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	CYP3A4-hæmmere (og substrater) 1) Proteasehæmmere som indinavir og ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af kortikosteroider. 2) Kortikosteroider kan inducere metabolismen af HIV-

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
	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-hæmmer (og substrater)
Orale antikonceptiva - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON	CYP3A4-hæmmer (og substrater)
Grapefrugtjuice	CYP3A4-hæmmer
Immunsuppressiva - 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.
Immunsuppressiva - CYCLOPHOSPHAMID - TACROLIMUS	CYP3A4-substrater
Makrolidantibiotika - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN	CYP3A4-hæmmere (og substrater)
Makrolidantibiotika - TROLEANDOMYCIN	CYP3A4-hæmmer
NSAID (non-steroide 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

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
	medføre en øget risiko for salicylatoxikitet.
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.

Uforlideligheder

For at undgå problemer med forlideligheder og holdbarhed anbefales det, at methylprednisolonnatriumsuccinat ikke administreres sammen med andre lægemidler, der indgives i.v. Lægemidler der er fysisk inkompatibelt i opløsninger med methylprednisolonnatriumsuccinat omfatter, men er ikke begrænset til: allopurinolnatrium, doxapramhydrochlorid, tigecyclin, diltiazemhydrochlorid, calciumgluconat, vecuroniumbromid, rocuroniumbromid, cisatracuriumbesylat, glycopyrrolat, propofol (se pkt. 6.2 for yderligere information).

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 methylprednisolonnatriumsuccinat, bør Solu-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 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 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.

Solu-Medrol 500 mg og 1 g indeholder konserveringsmidlet benzylalkohol. Benzylalkohol kan passere placenta (se pkt. 4.4).

Amning:

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

Methylprednisolon udskilles i modermælk. Kortikosteroider, der udskilles i modermælken kan hæmme væksten og forstyrre den endogene glukokortikoidproduktion hos det ammende spædbarn.

Solu-Medrol 500 mg og 1 g indeholder konserveringsmidlet benzylalkohol (se pkt. 4.4).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Solu-Medrol påvirker ikke, eller kun i ubetydelig grad, evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Bivirkninger som 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 kortikosteroider. De er afhængige af dosering og behandlingsvarighed. Bivirkningerne er normalt reversible og mindskes ved reduktion af dosis, hvilket normalt er at foretrække frem for seponering af behandlingen.

Infektioner og infestationer Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($>1/1000$ til $<1/100$) 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 Sjælden – meget sjælden ($<1/1000$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Lægemiddel-overfølsomhedsreaktioner, anafylaktisk reaktion og anafylaktoid reaktion. Sløring af infektioner, aktivering af latente infektioner (herunder virale infektioner som herpes og cytomegalovirus, mykoser og tuberkulose).
Det endokrine system Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Cushingoide symptomer. Suppression af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, seponeringssymptomer (steroider). Hæmning af hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen og iatrogen

	hyperkorticisme, relativ binyrebarkinsufficiens efter seponering.
Metabolisme og ernæring Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Natriumretention, væskeretention. Metabolisk acidose, epidural lipomatose, hypokaliæmi, ødem, hypokalemisk alkalose, dyslipidæmi, nedsat glucosetolerance, aktivering af latent diabetes mellitus stigende til manifest diabetes mellitus, øget behov for insulin og orale antidiabetika ved behandling af diabetes mellitus, lipomatose. Øget appetit (kan forårsage vægtøgning).
Psykiske forstyrrelser Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Affektive forstyrrelser (herunder nedtrykthed, eufori, affektlabilitet, stofafhængighed, selvmordstanker). Psykotiske forstyrrelser (herunder mani, vrangforestillinger, hallucinationer og skizofreni). Psykosser, depression, mental forstyrrelse, personlighedsændringer, konfusion, angst, humørsvingninger, unormal opførsel, søvnløshed, irritation. Følgende bivirkninger er mest almindelige hos børn: humørsvingninger, unormal opførsel, søvnløshed og irritation.
Nervesystemet Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Øget intrakranielt tryk med papilødem [Benign intrakraniell hypertension], pseudotumor cerebri hos børn. Kramper. Amnesi. Kognitiv forstyrrelse. Svimmelhed. Hovedpine.
Øjne Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Katarakt. Posterior subkapsulær katarakt, exophthalmus, glaukom, 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 Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Hypertension. Trombotiske hændelser, hypotension, myokardie-ruptur efter myokardieinfekt.
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Lungeemboli, vedvarende hikke ved høje doser af kortikosteroider.
Mave-tarm-kanalen Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Ulcus pepticum (med risiko for perforation og blødning). Forværring af bestående ventrikelulcus. Gastrisk blødning, tarmperforation, pankreatitis, ulcerativ esophagitis, esophagitis, abdominal smerter, abdominal distension, diarré, dyspepsi, kvalme.
Lever og galdeveje Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Hepatitis*, forhøjede leverenzymtal (f.eks. forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), og alanin-aminotransferase (ALAT)).
Hud og subkutane væv Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Ekkymoser, hudatrofi, akne. Angioødem, petekkier, hudstriae, hypopigmentering af huden, hirsutisme, udslæt, erytem, pruritus, urticaria, hyperhidrose, vulnerabel hud. Cushingoide hudforandringer med ændret fedtfordeling.
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Væksthæmning. Osteoporose, muskelsvaghed. Knoglenekrose, patologiske frakturer, muskelatrofi, kortikosteroid myopati, neuropatisk artropati, arthralgi, myalgi.
Det reproduktive system og mammae Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Menstruationsforstyrrelser.

Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Nedsat sårheling, perifert ødem. Hyperpigmentering. Infektion på injektionsstedet efter ikke steril injektion. Træthed, utilpashed.
Undersøgelser Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Nedsat kaliumniveau i blodet. Øget intraokulært tryk. Nedsat kulhydrattolerans. Forhøjet basisk fosfatase. Dette er reversibelt ved seponering af behandlingen. Forhøjet urin calcium. Øget serumkarbamid. Nedsat reaktion på hudtest.
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Spinale kompressionsfrakturer, aseptisk nekrose, seneruptur (især akillessenen).

*Hepatitis er set ved intravenøs administration (se pkt 4.4)

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 medfører ingen kliniske symptomer. Rapporter om akut toksicitet og/eller død pga. overdosering med kortikosteroider er sjældne.

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

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

Behandling:

Symptomatisk behandling af 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 EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Glukokortikoider, ATC-kode: H02AB04.

Methylprednisolon er et potent antiinflammatorisk steroid med større antiinflammatorisk styrke end prednisolon og mindre tendens til at inducere natrium- og væskeretention end prednisolon.

Anvendes fortrinsvis til akut behandling af shock, i forbindelse med afstødningsreaktion efter organtransplantation, ved svær reumatoid artrit eller svære vaskulitsygdomme og ved anafylaksi og andre svære allergiske tilstande.

Stoffet kan bevirke endokrinologiske forstyrrelser og har immunosuppressive virkninger. Bør derfor kun anvendes kortvarigt. Stoffet stabiliserer leukocyttens lysosommembraner og hindrer derved frigørelse af vævsbeskadigende sure hydrolaser, hæmmer makrofagfunktion og leukocytadhæsion, nedsætter kapillærpermeabilitet og modvirker histaminaktivitet. Immunsystemet hæmmes via en effekt på T-lymfocytter og lymfokinfrigørelse.

Methylprednisolonnatriumsuccinat har samme metaboliske og antiinflammatoriske effekt som methylprednisolon. Ved parenteral anvendelse i ækvimolære mængder har de to stoffer ækvivalent biologisk aktivitet. Methylprednisolonnatriumsuccinat og hydrocortisonnatriumsuccinats relative potens er mindst 4:1 som vist ved sænkning af eosinofiltal som efter intravenøs anvendelse. Dette er i overensstemmelse med den relative effekt af oralt indgivet methylprednisolon og hydrocortison.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Methylprednisolons farmakokinetik er liniær og uafhængig af administrationsvej.

Elimineres hurtigt fra plasma, vævsfordeling sker ekstensivt. Bindes i mindre grad end hydrocortison til albumin og transcortin. Halveringstid 2,4-4 timer. Udskilles hovedsageligt via nyrerne.

Absorption

Efter anvendelse af 40 mg methylprednisolonnatriumsuccinat intramuskulært hos 14 raske frivillige voksne mænd opnås den gennemsnitlige maksimale koncentration på 454 ng/ml efter 1 time. Efter 12 timer falder methylprednisolon plasmakoncentrationen til 31,9 ng/ml. 18 timer efter indgift findes ingen methylprednisolon. Intramuskulær anvendelse af methylprednisolonnatriumsuccinat er på baggrund af AUC ækvivalent med den samme dosis indgivet intravenøst.

Et forsøg har vist, at methylprednisolons natriumsuccinatester hurtigt og i udstrakt grad konverteres til den aktive methylprednisolon del uafhængigt af administrationsmåde.

Absorptionsgraden af fri methylprednisolon ved intravenøs og intramuskulær anvendelse er ækvivalent og signifikant højere end efter anvendelse af oral opløsning og orale methylprednisolontabletter. Da absorptionsgraden af methylprednisolon ved intravenøs og intramuskulær anvendelse er ækvivalent trods den større mængde hemisuccinatester, som når cirkulationen efter intravenøs anvendelse, synes esteren at konverteres i vævet efter intramuskulær injektion med absorption som fri methylprednisolon til følge.

Distribution

Methylprednisolon fordeles bredt i vævene, krydser blodhjernebarrieren og udskilles i modermælken. 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. Total clearance er omkring 5-6 ml/min/kg.

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 gnavere.

Mutagenese

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 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 glukokortikoider som methylprednisolon øger antallet af misdannelser (ganespalte, skeletale misdannelser), fosterdødelighed (f.eks. stigning i resorptioner) og intrauterin væksthæmning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

40 mg, todelt hætteglas (Act-O-Vial) (ikke konserveret):

Pulver: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatmonohydrat; saccharose; natriumhydroxid

Solvens: Vand til injektionsvæsker

40 mg, hætteglas og solvens (ikke konserveret):

Pulver: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatmonohydrat;
saccharose; natriumhydroxid

Solvens: Vand til injektionsvæsker

125 mg, todelt hætteglas (Act-O-Vial) (ikke konserveret):

Pulver: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatmonohydrat;
natriumhydroxid

Solvens: Vand til injektionsvæsker

125 mg, hætteglas og solvens (ikke konserveret):

Pulver: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatmonohydrat;
natriumhydroxid

Solvens: Vand til injektionsvæsker

500 mg, hætteglas og solvens (konserveret):

Pulver: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatmonohydrat;
natriumhydroxid

Solvens: Benzylalkohol (E1519); vand til injektionsvæsker

1 g, hætteglas og solvens (konserveret):

Pulver: Dinatriumphosphat, vandfri; natriumdihydrogenphosphatmonohydrat;
natriumhydroxid

Solvens: Benzylalkohol (E1519); vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Må kun injiceres opløst i medfølgende solvens.

Må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

125 mg hætteglas og solvens (ikke konserveret): 5 år

500 mg og 1 g hætteglas og solvens (konserveret): 5 år.

40 mg: todelt hætteglas (Act-O-Vial) + solvens (ikke konserveret): 2 år

40 mg: hætteglas og solvens (ikke konserveret): 3 år

125 mg: todelt hætteglas (Act-O-Vial) + solvens (ikke konserveret): 2 år

125 mg, 500 mg og 1 g

Efter rekonstitution

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er dokumenteret i 48 timer ved 2 °C – 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og –betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

40 mg

Efter rekonstitution

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er dokumenteret i 48 timer ved 2 °C–8 °C. Skal anvendes straks, hvis det rekonstituerede lægemiddel opbevares under 25 °C.

Efter rekonstitution og yderligere fortynding med andre infusionsvæsker

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution og yderligere fortynding er dokumenteret i 24 timer ved 2 °C–8 °C. Skal anvendes inden for 3 timer, hvis opløsningen opbevares ved 20-25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme med mindre åbnings-/rekonstitutions-/fortyndingsmetode udelukker risiko for kontaminering med mikroorganismer.

Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er anvendelse af andre opbevaringstider og –betingelser på brugerens eget ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Før rekonstitution:

Hætteglas: 125 mg, 500 mg, og 1 g + solvens:

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Hætteglas: 40 mg + solvens:

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Todelt hætteglas (Act-O-Vial) 40 mg, 125 mg + solvens:

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Efter rekonstitution: se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas.

Hætteglas; Todelt hætteglas (Act-O-Vial) + solvens.

40 mg: todelt hætteglas (Act-O-Vial) + solvens (ikke konserveret)

40 mg: hætteglas og solvens (ikke konserveret)

125 mg: todelt hætteglas (Act-O-Vial) + solvens (ikke konserveret)

125 mg: hætteglas og solvens (ikke konserveret)

500 mg: hætteglas og solvens (konserveret)

1 g: hætteglas og solvens (konserveret)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

De rekonstituerede opløsninger kan fortyndes med følgende:

- Glucoseopløsning 50 mg/ml
- Natriumchloridopløsning 9 mg/ml
- Glucose 50 mg/ml og natriumchloridopløsning 4.5 mg/ml
- Glucose 50 mg/ml og natriumchloridopløsning 9 mg/ml

Parenterale lægemidler skal undersøges for partikler eller misfarvning ved visuel inspektion før anvendelse, når opløsningen og emballagen tillader det.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning 40 mg:	5496
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning 125 mg:	6132
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning 500 mg:	6133
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning 1 g:	6613

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

31. marts 1969

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

8. februar 2024