

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

DEPO-MEDROL 40 mg/ml injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 40 mg metylprednisolonacetat.

Hjälpämne med känd effekt: natriumklorid 8,7 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension

Läkemedlets utseende: Vit, mjölkaktig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intramuskulär användning

Tillstånd som kräver långvarig systemisk behandling, såsom *endokrina störningar*, då oral behandling inte kan ges, t.ex. primär eller binjurebarksinsufficiens (primära läkemedel är hydrokortison eller kortison; syntetiska analoger kan ges i kombination med mineralkortikoider, om möjligt; mineralkortikoidtillsätt är speciellt viktigt för små barn); *reumatiska sjukdomar, kollagensjukdomar* (såsom systemisk lupus erythematosus); *hudsjukdomar; allergiska sjukdomar*, såsom astma och överkänslighetsreaktioner; *ögonsjukdomar; sjukdomar i magtarmkanalen* (såsom ulcerös kolit); *respiratoriska sjukdomar; blodsjukdomar; neoplasier; tillstånd med ödem*; för att åstadkomma diures eller remission av proteinuri vid nefrotiskt syndrom utan uremi och/eller vid idiopatiskt ödem eller ödem orsakat av lupus erythematosus; *övriga sjukdomar* (såsom trikinos med nervsymtom eller myokardiella symtom).

I ledhålan eller mjukdelarna (inklusive periartikulär och intrabursal administrering)

(se avsnitt 4.4)

Artros med synovit; reumatoid artrit; posttraumatisk artros. Akut och subakut bursit; akut giktartit; epikondylit; akut ospecificerad tenosynovit.

Lesioner

Keloider; lokala hypertrofa lesioner med infiltration eller inflammation som *lichen planus*, psoriasisfläckar, *granuloma anulare* (ringformat granulom), *lichen simplex chronicus* (neurodermatit), kutan lupus erythematosus (*lupus erythematosus discoides*), *necrobiosis lipoidica* i anknytning till diabetes, *alopecia areata*.

Depo-Medrol kan också vara till nytta vid behandling av cystiska tumörer, aponeuroser eller senor (ganglier).

Rektal användning

Ulcerös kolit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Produkten är inte avsedd för intravenös injektion eller infusion.

Pga. eventuella fysikaliska inkompatibiliteter får steril Depo-Medrol (metylprednisolonacetat) inte spädas eller blandas med andra lösningar.

Parenterala produkter ska inspekteras visuellt före användning med avseende på partiklar och missfärgning, om detta är möjligt med tanke på lösningen och innerförpackningen. Omskakas väl före användning.

Användning för att uppnå lokal effekt

Behandling med Depo-Medrol ersätter inte behovet av vanliga behandlingsåtgärder. Även om Depo-Medrol ger symtomlindring, tar det inte på något vis bort eller påverkar orsaken till inflammationen.

Intra-artikulär användning

Reumatoid artrit och artros. Den intra-artikulära dosen beror på ledens storlek och tillståndets svårighetsgrad (4–80 mg = 0,1–2 ml). Vid kroniska fall kan injektionen upprepas med en, fem eller flera veckors mellanrum beroende på svaret på den första injektionen.

Doseringen i följande tabell är riktgivande:

Tabell 1: Riktgivande doser

| Ledens storlek | Exempel | Dos |
|-------------------|--|-----------------------|
| Stora leder | knän, fotleder, skuldror | 20–80 mg (0,5–2 ml) |
| Mellanstora leder | armbågar, handleder | 10–40 mg (0,25–1 ml) |
| Små leder | metakarpofalangeal-, interfalangeal-, sternoklavikular-, akromioklavikularleder | 4–10 mg (0,1–0,25 ml) |

Administrering av injektionen: Innan intra-artikulär administrering behövs anatomikunskap om leden som ska behandlas. För att uppnå fullständig antiinflammatorisk effekt är det viktigt att injektionen ges i ledhålan.

Använd liknande aseptisk teknik som vid lumbalpunktion. Tryck en steril 20–24 gauge nål (i en torr spruta) med en snabb rörelse i ledhålan. Prokain kan användas i detta skede. Säkerställ att nålen har nått leden genom att aspirera några droppar synovialvätska. Injektionsstället för varje led bestäms utgående från stället var ledhålan ligger närmast huden och där det finns knappt några stora kärl eller nerver. Då nålen är på plats, avlägsna aspirationssprutan och fäst en spruta med önskad mängd Depo-Medrol. Säkerställ att nålen fortsättningsvis är i ledhålan genom att på nytt aspirera en liten mängd synovialvätska. Efter injektionen kan blandningen av injektionsvätska med synovialvätska främjas genom försiktig rörelse av leden fram och tillbaka ett par gånger. Täck injektionsstället med en liten steril kompress.

Injektionen kan också ges i knä-, fot-, hand-, armbågs-, axel-, finger-, tå- och höftleder. Eftersom höftleden ibland är svår att nå, krävs stor försiktighet för att injektionsnålen inte ska träffa de stora blodkärlen i höftregionen.

Anatomiskt onåbara leder utan ledhåla, såsom ryggradens leder och sacroiliacaleder, är inte lämpliga för en ledinjektion. Den vanligaste orsaken för misslyckad behandling är att ledhålan inte nås. Periartikulär injektion är till liten eller ingen nytta. Om behandlingen trots lyckad injektion (bekräftad med aspiration av synovialvätska) misslyckas, är upprepade injektioner vanligtvis onödiga.

Lokalbehandling påverkar inte förloppet av grundsjukdomen. Därför ska patienten alltid, om möjligt, behandlas mångsidigt, t.ex. med fysioterapi eller ortopedisk korrigeringsoperation.

Efter kortikosteroidbehandling av leden ska överbelastning av leder som behandlats enligt symtom undvikas. Annars kan ledens tillstånd försämrats och då har steroidbehandling varit till mer skada än nytta.

Instabila leder får inte behandlas med injektioner. Upprepade intra-artikulära injektioner kan i vissa fall orsaka instabilitet i leden. Röntgenuppföljning rekommenderas i specifika fall med tanke på försämring av tillståndet.

Om patienten före injektion med Depo-Medrol ges lokalbedövning, ska produktinformationen för bedövningsmedlet noggrant gås igenom och samtliga försiktighetsåtgärder följas.

Bursit, ganglit, tendinit, epikondylit. Vid behandling av tillstånd som tendinit och tenosynovit krävs särskilt noggrann aseptik beträffande huden och injektionsvätska ska hellre injiceras i senhinnan än i senan. Den nödvändiga dosen vid behandling av skador i senor och bursa är 4–30 mg (0,1–0,75 ml) beroende på tillståndet som behandlas. Vid upprepade kroniska tillstånd kan upprepade injektioner behövas.

Intradermal användning

Injektioner för att uppnå lokal effekt vid dermatologiska tillstånd.

Lesionen rengörs med ett lämpligt antiseptikum, t.ex. 70 % alkohol. 20–60 mg (0,5–1,5 ml) injektionsvätska injiceras i lesionen. Om lesionen är stor behövs eventuellt doser om 20–40 mg (0,5–1 ml) ges som flera lokala injektioner.

Dosering för att uppnå systemisk effekt

Intramuskulär användning

Den intramuskulära dosen bestäms utgående från tillståndet som behandlas. Om långvarig effekt önskas, fås veckodosen genom att multiplicera den orala dygnsdosen med sju och denna dos injiceras som intramuskulär enkeldos. Dosen bestäms individuellt enligt sjukdomens svårighetsgrad och patientens respons. Hos små barn används lägre dos än den rekommenderade men dosen bestäms snarare enligt sjukdomens svårighetsgrad än enligt ålder eller vikt.

Adrenogenitalt syndrom: En enkelinjektion om 40 mg (1 ml) varannan vecka intramuskulärt kan vara tillräckligt.

Reumatoid artrit: Vid underhållsbehandling 40–120 mg (1–3 ml) varje vecka intramuskulärt.

Hudlesioner: För patienter som har nytta av systemiska kortikosteroider vid behandling av hudlesioner ges 40–120 mg (1–3 ml) metylprednisolonacetat intramuskulärt under 1–4 veckor.

Akut svår dermatit: 80–120 mg (2–3 ml) som enkeldos kan ge symtomlindring inom 8–12 timmar.

Kronisk kontaktdermatit: En injektion med 5–10 dagars mellanrum kan behövas.

Seborroisk dermatit: 80 mg (2 ml) per vecka kan räcka för symptomkontroll.

Astma: En intramuskulär injektion om 80–120 mg (2–3 ml) kan lindra en astmaattack inom 6–48 timmar och denna effekt kan kvarstå från flera dagar till två veckor.

Om stressymtom hör samman med tillståndet som ska behandlas, behövs en större dos. Om snabb maximal hormonell effekt behövs ska metylprednisolonnatriumsuccinat med hög löslighet ges intravenöst.

Rektal användning

40–120 mg (1–3 ml) Depo-Medrol som retentionslavemang eller kontinuerlig droppinfusion 3–7 gånger per vecka i minst två veckor har visat sig vara fungerande behandling för vissa patienter med

ulcerös kolit. Hos många patienter kan tillståndet kontrolleras genom administrering av 40 mg (1 ml) Depo-Medrol i 30–300 ml vatten beroende på hur inflammerad tjocktarmens slemhinna är. Andra lämpliga behandlingar ska användas vid behov.

4.3 Kontraindikationer

Metylprednisolonacetat är kontraindicerat:

- hos patienter med systemisk svampinfektion
- hos patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- vid intratekal användning
- vid epidural användning
- vid intravenös användning.

Patienter som får immunsuppressiva doser av kortikosteroider får inte ges levande eller försvagade vacciner.

4.4 Varningar och försiktighet

Denna produkt är endast avsedd engångsadministrering. Efter administrering av dosen ska eventuellt överbliven injektionsvätska kasseras.

Följande ytterligare försiktighetsåtgärder i samband med parenterala kortikosteroider:

Kortikosteroidinjektion i ledhålan kan ha både systemiska och lokala effekter.

Synovialvätskan måste undersökas för att utesluta en septisk process.

Klart tilltagande smärta och lokal svullnad, begränsad rörlighet i leden, feber och illamående tyder på septisk artrit. Om sepsis konstateras ska adekvat antimikrobiell behandling sättas in.

Steroider ska inte injiceras i en inflammerad led.

Kortikosteroider ska inte injiceras i instabila leder.

Aseptisk teknik är nödvändig för att undvika infektioner och kontamination.

Vid intramuskulär användning ska den längre absorptionstiden beaktas.

Immunsuppressiva effekter/benägenhet för infektioner

Kortikosteroider kan öka benägenheten för infektioner, dölja infektionssymtom och nya infektioner kan förekomma under användningen. Kortikosteroider kan orsaka nedsatt immunförsvar och försvåra lokaliseringen av infektioner. En infektion var som helst i kroppen orsakad av vilken patogen som helst (virus, bakterie, svamp, protozo eller mask) kan höra samman med användningen av kortikosteroider antingen som monoterapi eller i kombination med andra immunsuppressiva medel som påverkar den cellulära eller humorala immuniteten eller neutrofilernas funktion. Sådana infektioner kan vara lindriga men också allvarliga och t.o.m. ha dödlig utgång. Användning av höga doser av kortikosteroider ökar frekvensen av inflammatoriska komplikationer.

Vid akuta infektioner får Depo-Medrol inte ges i ledhålan, bursan eller senan för att uppnå lokal effekt.

Patienter som använder immunsuppressiva läkemedel är mer benägna att få infektioner än friska personer. T.ex. vattkoppor eller mässling kan vara allvarliga, t.o.m. dödliga, sjukdomar för barn eller ungdomar som använder kortikosteroider om de inte är skyddade mot dessa sjukdomar.

Patienter som får kortikosteroider med immunsuppressiva doser får inte ges levande eller försvagade vacciner. Dessa patienter kan ges avdödade eller inaktiverade vacciner men patientens respons på

sådana vacciner kan vara nedsatt. Erforderlig immunisering kan ges till patienter som får kortikosteroider med icke-immunsuppressiva doser.

Kortikosteroider får användas vid aktiv tuberkulos endast om patienten har fulminant eller disseminerad tuberkulos och samtidigt får kortikosteroider i kombination med lämpligt tuberkulosläkemedel.

Om en patient med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet behöver ges kortikosteroider, krävs noggrann uppföljning eftersom sjukdomen kan aktiveras. Vid långvarig kortikosteroidbehandling ska en sådan patient ges profylaktisk kemoterapi.

Hos patienter som får kortikosteroidbehandling har rapporterats Kaposi sarkom. Utsättning av kortikosteroidbehandling kan leda till klinisk remission.

Det råder ingen enighet om betydelsen av kortikosteroider vid septisk chock och i de första studierna ha både positiva och negativa effekter rapporterats. Senare har det föreslagits att kortikoidtillägg skulle vara nyttigt vid fastställd septisk chock med nedsatt binjurefunktion. Rutinmässig användning vid septisk chock rekommenderas emellertid inte. En systematisk översikt gav inte stöd för kortvarig behandling med höga kortikosteroiddoser. Metaanalyser och översikten föreslår dock att längre behandlingsskurer (5–11 dygn) med låga kortikosteroiddoser kan minska dödligheten, särskilt hos patienter med vasopressorberoende septisk chock.

Effekter på immunsystemet

Allergiska reaktioner kan förekomma. Eftersom vissa patienter som fått kortikosteroidbehandling i sällsynta fall har fått hudreaktioner och anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ska adekvata försiktighetsåtgärder vidtas innan administrering av kortikosteroid, framför allt hos patienter med fastställd läkemedelsallergi.

Effekter på endokrina systemet

Om patienten utsätts för avvikande stor stress under behandlingen med kortikosteroider kan en snabbverkande kortikosteroid ges i högre dos än vanligt före, under och efter den stressfyllda situationen.

Långvarig användning av farmakologiska kortikosteroiddoser kan orsaka suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln (sekundär binjurebarksinsufficiens). Graden och varaktigheten av binjurebarksinsufficiens varierar från patient till patient och påverkas av dosen, doseringsfrekvensen, tidpunkten för administrering och glukokortikoidbehandlingens längd. Denna effekt kan minimeras genom behandling varannan dag.

Även akut nedsatt binjurefunktion, t.o.m. med dödlig utgång, kan förekomma vid plötslig utsättning av glukokortikoidbehandling. Binjurebarksinsufficiens som läkemedlet orsakar ska minimeras genom gradvis minskning av dosen. Denna typ av relativ nedsatt funktion kan pågå i flera månader efter utsättning av behandling. Därför ska hormonell behandling sättas in på nytt vid stressituationer under denna period.

”Steroidabstinenssyndrom” som troligtvis inte hör samman med binjurebarksinsufficiens kan förekomma vid plötslig utsättning av glukokortikoider. Symtom på detta syndrom är aptitlöshet, illamående, kräkningar, letargi, huvudvärk, feber, artralgi, deskvamation, muskelsmärta, viktnedgång och/eller hypotension. Orsaken bakom dessa effekter antas snarare ligga i plötsliga förändringar i glukokortikoidkoncentrationen än i låga kortikosteroidkoncentrationer i blodet.

Eftersom glukokortikoider kan orsaka eller förvärra Cushings syndrom ska användning av dem undvikas hos patienter med Cushings syndrom.

Effekten av kortikosteroider är kraftigare än vanligt hos patienter med hypotyreos.

Tyreotoxisk periodisk paralys kan inträffa hos patienter med hypertyreos och med metylprednisoloninducerad hypokalemi.

Tyreotoxisk periodisk paralys ska misstänkas hos patienter som behandlas med metylprednisolon och uppvisar tecken eller symtom på muskelsvaghet, särskilt hos patienter med hypertyreos.

Om tyreotoxisk periodisk paralys misstänks ska kaliumnivåerna i blodet omedelbart övervakas och hanteras på ett adekvat sätt för att säkerställa att kaliumnivåerna i blodet återgår till det normala.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, inklusive metylprednisolon, kan höja glukoskoncentrationen i blodet, förvärra diabetes och exponera patienter som får långvarig behandling med kortikosteroider för diabetes.

Psykiska störningar

I samband med användning av kortikosteroider kan psykiska störningar, såsom eufori, sömnlöshet, humörsvängningar, personlighetsförändringar, svår depression och tydligt psykotiska symtom, förekomma. Tillståndet kan under behandling med kortikosteroider förvärras hos emotionellt instabila patienter eller patienter med psykostendens.

Då systemiska steroider används kan eventuellt svåra psykiska biverkningar förekomma. Symtomen börjar vanligtvis några dagar eller veckor efter insättning av behandlingen. Största delen av reaktionerna går över antingen genom en dosminskning eller utsättning av behandlingen, även om specifik behandling kan behövas. Psykiska effekter har rapporterats vid utsättning av kortikosteroider. Frekvensen av dessa är inte känd. Patienter och/eller deras vårdgivare ska uppmanas att kontakta läkare om patienten utvecklar psykiska symtom, särskilt vid misstanke om depression eller självmordstankar. Patienter och/eller deras vårdgivare ska vara medvetna om eventuella psykiska effekter som kan uppkomma vid minskning av dosen av systemiska steroider eller genast efter utsättning av dessa.

Effekter på nervsystemet

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har haft krampanfall.

Kortikosteroider ska också användas med försiktighet om patienten har myasthenia gravis (se även information om myopati i avsnitt "Effekter på muskuloskeletala systemet").

Epidural lipomatos har rapporterats hos patienter som får kortikosteroider, vanligtvis vid långvarig användning med höga doser.

Effekter på ögonen

Vid systemisk eller topikal användning av kortikosteroider kan synstörningar rapporteras. Vid symtom, såsom dimsyn eller andra synstörningar, ska patienten remitteras till ögonläkare för bedömning av eventuella orsaker bakom symtomen. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati, som rapporterats efter systemisk eller topikal användning av kortikosteroider. Central serös korioretinopati kan leda till näthinneavlossning.

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka posterior subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (speciellt hos barn), exoftalmus och förhöjt ögontryck som kan leda till glaukom som eventuellt kan orsaka synnervsskada. Sekundära svamp- och virusinfektioner i ögat kan öka hos patienter som får glukokortikoider.

Försiktighet krävs då kortikosteroider används vid *herpes simplex*-infektion i ögat pga. risken för hornhinneperforation.

Effekter på hjärtat

Då stora glukokortikoiddoser används under lång tid kan kardiovaskulära biverkningar orsakade av glukokortikoider, såsom dyslipidemi och hypertension, predisponera de patienter som har riskfaktorer för hjärt- och kärlhändelser även för andra kardiovaskulära effekter. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos dessa patienter och då ska speciell uppmärksamhet fästas vid riskfaktorer och vid behov ska hjärtfunktionen övervakas.

Systemiska kortikosteroider ska användas med försiktighet och endast då det är nödvändigt om patienten har kongestiv hjärtsvikt.

Effekter på blodkärl

I samband med användning av kortikosteroider har tromboser rapporterats, inklusive venösa tromboembolier. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter med eller med benägenhet för tromboembolisk sjukdom.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har hypertension.

Effekter på magtarmkanalen

Stora kortikosteroiddoser kan leda till akut pankreatit.

Det råder ingen enighet om det är just kortikosteroider som orsakar peptiska ulkus under behandlingen. Behandling med glukokortikoider kan dock dölja symtomen på peptiska ulkus och då kan perforation eller blödning uppstå utan avsevärd smärta. Behandling med glukokortikoider kan dölja tecken och symtom på peritonit eller andra störningar i magtarmkanalen, såsom perforation i magtarmkanalen, ocklusion eller pankreatit. Vid kombinationsbehandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel är risken för utveckling av ulkus i magtarmkanalen förhöjd.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet vid risk för hotande perforation, abscess eller annan pyogen infektion hos patienter som har icke-specifik ulcerös kolit. Försiktighet krävs också om patienten har divertikulit, färsk tarmanastomos eller aktiv eller latent peptiskt ulkus då steroider används som monoterapi eller som adjuvant behandling.

Effekter på lever och gallvägar

Läkemedelsinducerad leverskada, såsom akut hepatit eller ökning av leverenzymerna, kan uppstå efter upprepade doser av intravenöst metylprednisolon (vanligen vid startdos om minst 1 g/dygn). Sällsynta fall av levertoxicitet har rapporterats. Debuten kan dröja flera veckor eller längre. I majoriteten av de rapporterade fallen var biverkningarna reversibla efter utsättning av behandling. Därför krävs adekvat uppföljning av patienten.

Effekter på muskuloskeletala systemet

Vid användning av stora kortikosteroiddoser har akut myopati beskrivits. Det förekommer oftast hos patienter med störningar i den neuromuskulära transmissionen (t.ex. myasthenia gravis) och hos patienter som samtidigt behandlas med antikolinerga medel, såsom neuromuskulära blockerare (t.ex. pankuron). Denna akuta myopati kan vara generaliserad eller riktad till ögon- och andningsmuskler och t.o.m. leda till tetraplegi. Kreatinkinasvärden kan öka. Klinisk förbättring och återhämtning kan ta från flera veckor till år.

Allmän, men sällan identifierad, biverkning av långvarig glukokortikoidbehandling med hög dos är benskörhet.

Störningar i njurar och urinvägar

Försiktighet krävs om patienten har systemisk skleros eftersom ökad frekvens av njurkris vid sklerodermi har observerats vid användning av kortikosteroider, även metylprednisolon.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet om patienten har nedsatt njurfunktion.

Undersökningar

Medelstora och stora doser av hydrokortison och kortison kan höja blodtrycket, öka salt- och vätskeretention och sekretion av kalium. Dessa effekter är sällsynta med syntetiska derivat och förekommer endast vid höga doser. Saltintaget kan behöva begränsas och kalium läggas till i kosten. Samtliga kortikosteroider ökar sekretionen av kalcium.

Skador och förgiftningar

Systemiska kortikosteroider ska inte användas för behandling av traumatisk hjärnskada. Enligt resultaten på en multicenterstudie ökade mortaliteten under två veckor och 6 månader efter skada hos patienter som fick metylprednisolonnatriumsuccinat jämfört med patienter som fick placebo. Det kausala sambandet med behandling med metylprednisolonnatriumsuccinat har inte påvisats.

Övrig information

Komplikationer av behandling med glukokortikoider beror på dosen och behandlingens längd. Risker och nytta ska övervägas från fall till fall utgående från dos och behandlingens längd och ett beslut måste fattas mellan daglig och intermitterent behandling.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, såsom produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Denna kombination ska undvikas såvida nyttan inte överväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar och då krävs övervakning avseende systemiska kortikosteroidbiverkningar, (se avsnitt 4.5).

Acetylsalicylsyra (Aspirin) och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) ska användas med försiktighet i kombination med kortikosteroider.

Kriser i anknytning till feokromocytom, eventuellt med dödlig utgång, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska inte ges till patienter med misstänkt eller fastställt feokromocytom annat än efter noggrant övervägande av nyttan och riskerna.

Efter marknadsintroduktion har tumörlyssyndrom (TLS) rapporterats hos patienter med maligniteter, inklusive hematologiska maligniteter och solida tumörer, efter användning av systemiska kortikosteroider enbart eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för TLS, såsom patienter med snabbväxande tumörer, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska övervakas noggrant och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Pediatrisk population

Tillväxt och utveckling av spädbarn/barn som får långvarig behandling med kortikosteroider ska följas upp noga.

Långvarig, daglig glukokortikoidbehandling som delats på flera doser kan bromsa barnets tillväxt. Därför ska sådan behandling endast ges vid de allvarligaste fallen.

Spädbarn och barn som får långvarig behandling med kortikosteroider har en specifik risk för ökat intrakraniellt tryck.

Stora kortikosteroiddoser kan orsaka pankreatit hos barn.

Följande ytterligare försiktighetsåtgärder i samband med Depo-Medrol:

Kortikosteroidkristaller dämpar hudens inflammationsreaktioner men kan också leda till cytolys och fysikalisk-kemiska förändringar i grundsammansättningen av bindvävnaden. Detta leder ibland till förändringar i hud och/eller subkutan vävnad som kan orsaka gropar i injektionsstället. Graden av förändringen beror på mängden injicerad kortikosteroid. Vävnaderna förnyas vanligtvis fullständigt inom några månader eller efter absorption av samtliga kortikosteroidkristaller.

För att undvika atrofi av hud eller subkutan vävnad ska den rekommenderade dosen inte överstigas. Dosen ska fördelas på lesionsområdet som flera små injektioner, om bara möjligt.

Då injektion ges i en ledhåla eller intramuskulärt ska injektionstekniken vara sådan att injektion eller blödning i huden undviks. Injektion i deltamuskeln ska undvikas eftersom det orsakar en stor atrofisk i subkutan vävnad.

Administreringssätten för Depo-Medrol har beskrivits i avsnitt 4.2. Inga andra administreringssätt är tillåtna. Det är viktigt att adekvat teknik följs och att det säkerställs att läkemedlet nått det avsedda området.

Allvarliga biverkningar har rapporterats vid intratekal/epidural administrering (se avsnitt 4.8). Att injektionen inte träffar ett blodkärl ska säkerställas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon är ett substrat av cytokrom P450 (CYP) som metaboliseras i huvudsak av enzymet CYP3A4. CYP3A4 är det viktigaste enzymet av CYP-subgruppen som förekommer som rikligast i levern hos vuxna personer. CYP3A4 katalyserar 6-betahydroxylering av steroider, den väsentliga första metabola fasen för både endogena och syntetiska kortikosteroider. Även många andra medel är CYP3A4-substrat och en del av dessa (även andra läkemedel) har visats påverka metabolismen av glukokortikoider genom induktion eller hämning av CYP3A4 (tabell 2).

CYP3A4-hämmare: Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar vanligtvis leverclearance och ökar koncentrationen av läkemedel som fungerar som CYP3A4-substrat i blodet, såsom metylprednisolon. Vid samtidig behandling med en CYP3A4-hämmare kan titrering av metylprednisolondosen behövas för att undvika toxicitet i anknytning till steroider (tabell 2).

CYP3A4-inducerare: Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar vanligtvis leverclearance vilket leder till sänkning av koncentrationen av läkemedel som fungerar som CYP3A4-substrat i blodet. Vid samtidig behandling med en CYP3A4-inducerare kan ökning av metylprednisolondosen behövas för att uppnå önskad respons (tabell 2).

CYP3A4-substrat: Vid samtidig användning av ett annat CYP3A4-substrat kan leverclearance av metylprednisolon påverkas vilket kan kräva dosjustering. Det är möjligt att biverkningar förknippade med användning av någondera läkemedelssubstansen som monoterapi är mer sannolika vid kombinationsbehandling (tabell 2).

Andra effekter som inte medieras via CYP3A4: Andra interaktioner och effekter i anknytning till användning av metylprednisolon presenteras i följande tabell 2.

Tabell 2: Viktiga interaktioner/effekter vid samtidig användning av metylprednisolon och andra läkemedel

| Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annan substans | Interaktion/Effekt |
|--|--|
| Antibakteriellt läkemedel - isoniazid | CYP3A4-hämmare. Dessutom kan metylprednisolon eventuellt orsaka snabbare acetylering och clearance av isoniazid. |
| Antibiotikum, tuberkulosläkemedel - rifampicin | CYP3A4-inducerare |
| Antikoagulantia (orala) | Metylprednisolons effekt på orala antikoagulantia varierar. Vid samtidig administrering av antikoagulantia och kortikosteroider har både ökad och minskad antikoagulantiaeffekt rapporterats. Därför ska blodkoagulationsvärden övervakas för att upprätthålla önskad antikoagulantiaeffekt. |
| Antikonvulsiva medel - karbamazepin | CYP3A4-inducerare (och -substrat) |
| Antikonvulsiva medel - fenobarbital - fenytoin | CYP3A4-inducerare |
| Antikolinerga medel - medel som dämpar | Kortikosteroider kan påverka effekten av antikolinerga medel. |

| Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annan substans | Interaktion/Effekt |
|--|---|
| neuromuskulär transmission | 1) Akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga doser av kortikosteroider och antikolinerga medel, såsom medel som dämpar neuromuskulär transmission (ytterligare information, se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet, underrubrik Effekter på muskuloskeletala systemet). 2) Antagonism mot neuromuskulär blockad av pankuronium och vekuronium har rapporterats hos patienter som tar kortikosteroider. Denna interaktion kan förväntas då vilket som helst kompetitivt medel som dämpar neuromuskulär transmission används. |
| Antikolinesteras | Steroider kan minska effekten av antikolinesteras vid myasthenia gravis. |
| Diabetesläkemedel | Eftersom kortikosteroider kan höja blodsockerkoncentrationen kan dosen av diabetesläkemedel behöva justeras. |
| Antiemetika - aprepitant - fosaprepitant | CYP3A4-hämmare (och -substrat) |
| Antimykotikum - itraconazol - ketokonazol | CYP3A4-hämmare (och -substrat) |
| Virusläkemedel - HIV-proteashämmare | CYP3A4-hämmare (och -substrat) 3) Proteashämmare, t.ex. indinavir och ritonavir, kan öka plasmakoncentrationen av kortikosteroider. 4) Kortikosteroider kan inducera metabolism av HIV-proteashämmare vilket kan leda till minskade plasmakoncentrationer. |
| Farmakokinetiska förstärkare - kobicistat | CYP3A4-hämmare |
| Aromatashämmare - aminoglutetimid | Aminoglutetimidinducerad adrenal hämning kan förvärra endokrina förändringar orsakade av glukokortikoidbehandling. |
| Kalciumhämmare - diltiazem | CYP3A4-hämmare (och -substrat) |
| Preventivmedel (orala) - etinylestradiol/ noretisteron | CYP3A4-hämmare (och -substrat) |
| Grapefruktjuice | CYP3A4-hämmare |
| Immunsuppressiva medel - ciklosporin | CYP3A4-hämmare (och -substrat) 1) Vid samtidig användning av ciklosporin och metylprednisolon hämmas deras ömsesidiga metabolism och då kan plasmakoncentrationen av någotdera eller båda läkemedlen öka. Därför kan biverkningar som förekommer då dessa läkemedel administreras som monoterapi lättare uppstå vid kombinationsbehandling. 2) Kramper har rapporterats vid samtidig användning av metylprednisolon och ciklosporin. |
| Immunsuppressiva medel - cyklofosamid - takrolimus | CYP3A4-substrat |
| Makrolidantibiotika | |

| Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller annan substans | Interaktion/Effekt |
|---|--|
| - klaritromycin - erytromycin | CYP3A4-hämmare (och -substrat) |
| Makrolidantibiotika - troleandomycin | CYP3A4-hämmare |
| Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) - Aspirin (acetylsalicylsyra) vid höga doser | 1) Då kortikosteroider används med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel ökar risken för gastrointestinala blödningar och ulkus. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av höga doser av acetylsalicylsyra vilket kan leda till minskad salicylatkoncentration i serum. Avbrytande av behandling med metyprednisolon kan leda till ökad salicylatkoncentration i serum vilket kan öka risken för salicylattoxicitet. |
| Kaliumsänkande medel | Då kortikosteroider ges samtidigt med kaliumsänkande medel (såsom diuretika) ska patienter övervakas noga avseende utveckling av hypokalemi. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig behandling med amfotericin B, xantener eller beta-2-agonister. |

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

I djurstudier har kortikosteroider visats orsaka nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Djurstudier har visat att administrering av stora kortikosteroiddoser för dräktiga honor kan orsaka fostermisbildningar. Kortikosteroidbehandling av gravida kvinnor har emellertid inte konstaterats ge upphov till medfödda missbildningar. Eftersom tillräckliga reproduktionstoxikologiska studier avseende metyprednisolonacetat inte har utförts på människa ska detta läkemedel endast användas under graviditet efter noggrann bedömning av nytta-riskbalansen för modern och fostret.

Kortikosteroider passerar placenta. I en retrospektiv studie sågs en ökad incidens av låg födelsevikt hos spädbarn vars mödrar fått kortikosteroider. Hos människa verkar risken för låg födelsevikt vara dosberoende och risken kan minskas genom minskning av kortikosteroiddosen.

Barn vars mödrar fått avsevärda kortikosteroiddoser under graviditet ska övervakas noga och undersökas för att utesluta nedsatt binjurefunktion, även om nedsatt binjurefunktion är sällsynt hos barn som exponerats för kortikosteroider under graviditet.

Katarakt har konstaterats hos nyfödda vars mödrar fått långvarig kortikosteroidbehandling under graviditet.

Kortikosteroiders effekter på förlossning är inte kända.

Amning

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjölk.

Kortikosteroider som utsöndrats i bröstmjölk kan hämma tillväxten av spädbarn och störa endogen glukokortikoidproduktion. Detta läkemedel får endast användas under amning efter noggrant övervägande av nytta-riskbalansen för modern och spädbarnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kortikosteroiders effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts systematiskt. Sådana biverkningar som svindel, yrsel, synstörningar och trötthet är möjliga i samband

med användning av kortikosteroider. Om dessa förekommer ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Med läkemedelsbiverkning menas en oavsiktlig negativ effekt av läkemedlet. Frekvensen av biverkningar nedan är inte känd (definierats av innehavaren för godkännande för försäljning för Depo-Medrol). Överkänslighetsreaktioner kan förekomma i början av behandlingen. Allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, kan förekomma under behandling med kortikosteroider. Andra biverkningar, såsom kriser i anknytning till feokromocytom, kramper, patologiska kompressionsfrakturer och kompressionsfrakturer i ryggraden, peptiskt ulkus (med eventuell perforering och blödning), senruptur, psykiska och psykotiska störningar, tillstånd som liknar Cushings syndrom, nedsatt glukostolerans, steroidabstinenssyndrom, hypertension, myopati, ökat intraokulärt tryck, katarakt, utslag, vätskeretention, buksmärta, illamående, huvudvärk och svindel, kan förekomma.

Följande biverkningar har rapporterats med följande kontraindicerade administreringsvägar: araknoidit, dysfunktionell störning i magtarmkanalen/dysfunktionell störning i urinblåsan, huvudvärk, hjärnhinneinflammation, parapares/paraplegi, krampanfall, parestesier.

Biverkningar presenteras i följande tabell 3 enligt organsystem. Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd.

Tabell 3: Biverkningar enligt organsystem.

| Organsystem | Biverkningar Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|---|--|
| <i>Infektioner och infestationer</i> | Opportunistiska infektioner, infektioner, peritonit [#] , infektioner vid administreringsstället |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> | Leukocytos |
| <i>Immunsystemet</i> | Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion |
| <i>Endokrina systemet</i> | Tillstånd som liknar Cushings syndrom, suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, steroidabstinenssyndrom |
| <i>Metabolism och nutrition</i> | Metabolisk acidosis, natriumretention, vätskeretention, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, nedsatt glukostolerans, ökat insulinbehov (eller hos diabetiker orala diabetesläkemedel), lipomatos, ökad aptit (kan leda till viktuppgång) |
| <i>Psykiska störningar</i> | Affektiva störningar (inklusive depression, euforisk sinnesstämning, affektlabilitet, psykiskt beroende och självmordstankar), psykotiska störningar (inklusive mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni), psykiska störningar, personlighetsförändringar, förvirringstillstånd, ångest, humörsvängningar, onormalt beteende, sömnlöshet, irritabilitet |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | Epidural lipomatos, ökat intrakraniellt tryck (med papillödem [benign form av ökat intrakraniellt tryck]) krampanfall, amnesi, kognitiv störning, svindel, huvudvärk |
| <i>Ögon</i> | Korioretinopati, synförlust [†] , katarakt, glaukom, exoftalmus, dimsyn (se avsnitt 4.4) |
| <i>Öron och balansorgan</i> | Rotatorisk yrsel |
| <i>Hjärtat</i> | Kongestiv hjärtsvikt (hos patienter med benägenhet för det) |
| <i>Blodkärl</i> | Trombotiska händelser, hypertension, hypotension, rodnad |

| | |
|--|---|
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Lungemboli, hicka |
| Magtarmkanalen | Peptiskt ulkus (med eventuell perforering och blödning), tarmperforation, gastrorragi, pankreatit, ulcerös esofagit, esofagit, svullen mage, buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående |
| Lever och gallvägar | Hepatit, ökning av leverenzymmer (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT)) |
| Hud och subkutan vävnad | Angioödem, hirsutism, petekier, blåmärken, hudatrofi, erytem, hyperhidros, strian, utslag, klåda, urtikaria, akne, hyperpigmentering av huden, hypopigmentering av huden |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Muskelsvaghet, myalgi, myopati, muskelatrofi, osteoporos, osteonekros, patologiska frakturer, neuropatisk artropati, artralgi, nedsatt tillväxt, uppblossande smärta efter injektion (efter intraartikulära, periartikulära injektioner och senskideinjektioner)* |
| Njurar och urinvägar | Kris i anknytning till feokromocytom, eventuellt med dödlig utgång (se avsnitt 4) |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Oregelbunden menstruationscykel |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Steril abscess, försämrad läkning av slemhinnor, perifert ödem, trötthet, illamående, hudreaktioner vid administreringsstället |
| Undersökningar | Ökat intraokulärt tryck, nedsatt kolhydrattolerans, nedsatt kaliumkoncentration i blodet, ökad kalciumkoncentration i urinen, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, ökad ureakoncentration i blodet, nedsatta hudtestreaktioner* |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | Kompressionsfraktur i ryggraden, senruptur |

† Sällsynta fall av synförlust vid behandling av lesioner i ansiktet och huvudet.

* Ingen MedDRA-term.

Peritonit kan vara första symtomet eller tecknet för störning i magtarmkanalen, såsom perforation eller ocklusion i magtarmkanalen eller pankreatit (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av kortikosteroider är sällsynta. Vid överdosering finns ingen specifik antidot, utan vanlig understödande behandling enligt symtom ska ges.

Metylprednisolon är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: metylprednisolon, ATC-kod: H02AB04

Metylprednisolon är en potent antiinflammatorisk steroid. Dess antiinflammatoriska effekt är mer potent än hos prednisolon och orsakar natrium- och vätskeretention i mindre grad än prednisolon.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för Depo-Medrol fastställdes i en in-house-studie där en enkeldos om 40 mg gavs intramuskulärt åt 8 frivilliga. Den högsta genomsnittliga plasmakoncentrationen var $14,8 \pm 8,6$ ng/ml som uppnåddes i genomsnitt efter $7,25 \pm 1,04$ timmar och AUC var i genomsnitt $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml \times h (dag 1–21).

Distribution

Metylprednisolon distribueras ut i vävnader i stor omfattning, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjolk. Distributionsvolym är cirka 1,4 l/kg. Plasmaproteinbindningen av metylprednisolon är cirka 77 % hos människa.

Metabolism

Hos människa metaboliseras metylprednisolon i levern till inaktiva metaboliter, de viktigaste av dem är 20-alfa-hydroximetylprednisolon och 20-beta-hydroximetylprednisolon.

Metabolismen i levern sker i huvudsak via CYP3A4. (För interaktioner baserade på CYP3A4-medierad metabolism, se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Som många CYP3A4-substrat kan metylprednisolon fungera som substrat för den ATP-bindande ABC-bäraren p-glykoprotein. Detta kan vara av betydelse för distributionen i vävnader och interaktioner med andra läkemedel.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering av metylprednisolon är 1,8–5,2 timmar och total clearance är cirka 5–6 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några oväntade risker. Toxicitet som konstaterats i studier med upprepad dosering är sådan som kan förväntas efter kontinuerlig exponering för exogena binjurebarkssteroider.

Karcinogenicitet

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt i karcinogenicitetsstudier på gnagare. Varierande resultat har erhållits med andra glukokortikoider då karcinogenicitet har testats på möss och råttor. Enligt publicerade data kan liknande glukokortikoider i dricksvatten, såsom budesonid, prednisolon och triamcinolonacetamid, öka frekvensen för leveradenom och -karcinom hos hanråttor. Dessa tumörgena effekter förekom vid mindre doser (mg/m^2) än de typiska kliniska doserna.

Mutagenicitet

Gentoxicitet av metylprednisolon har inte utvärderats formellt. Metylprednisolonsulfonat som strukturellt liknar metylprednisolon hade emellertid ingen mutagen effekt med eller utan metabol aktivering på stammar av *Salmonella typhimurium* (250–2 000 mikrogram/skål). Ingen mutagen effekt förekom heller i genmutationsstudier med däggdjursceller då ovarieceller (2 000–10 000 mikrog/ml) från kinesisk hamster användes. Metylprednisolonsuleptanat orsakade ingen oprogrammerad DNA-syntes i primära leverceller från råttor vid doser om 5–1 000 mikrog/ml. En genomgång av publicerade data pekar dessutom på att prednisolons farnesylat (PNF) som strukturellt liknar

metylprednisolon inte hade någon mutagen effekt med eller utan metabol aktivering på stammar av *Salmonella typhimurium* eller *Escherichia coli* (312–5 000 mikrogram/skål). I fibroblastcellinje från kinesisk hamster orsakade PNF en liten ökning i frekvensen för kromosomavvikelser vid högsta testade koncentration (med metabol aktivering, 1 500 mikrogram/ml).

Reproduktionstoxicitet

Kortikosteroider har visats orsaka nedsatt fertilitet hos råttor. Hanråttor fick kortikosteron vid doser om 0, 10 och 25 mg/kg/dygn genom subkutan injektion en gång dagligen i 6 veckor och parade sig sedan med obehandlade honor. Den högsta dosen minskades till 20 mg/kg/dygn efter dag 15. Mindre parningspluggar observerades vilket kan ha varit sekundärt till minskad vikt på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster minskade.

Kortikosteroider har visats vara teratogena hos många arter när de ges i doser motsvarande den humana dosen. I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider, såsom metylprednisolon, visat sig öka förekomsten av missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar), embryo-/fosterdödlighet (t.ex. ökning av resorptioner) och intrauterin tillväxthämning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol 3350
Natriumklorid
Myristyl- γ -pikolinklorid
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Pga. eventuella fysikaliska inkompatibiliteter får steril Depo-Medrol (metylprednisolonacetat) inte spädas eller blandas med andra lösningar.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas: 1 ml och 2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten ska inte användas efter att hållbarhetstiden gått ut. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4491

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.2.1967

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.10.2024