

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methylprednisolone Orion 4 mg tabletter
Methylprednisolone Orion 16 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Methylprednisolone Orion 4 mg tabletter

Én tablett inneholder 4 mg metylprednisolon.

Hjelpestoff med kjent effekt: én tablett inneholder 67 mg laktose (som monohydrat).

Methylprednisolone Orion 16 mg tabletter

Én tablett inneholder 16 mg metylprednisolon.

Hjelpestoff med kjent effekt: én tablett inneholder 124 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

4 mg tablett: hvit eller nesten hvit, rund, flat tablett med skråkant og delestrek, Ø 7 mm.

16 mg tablett: hvit eller nesten hvit, rund, flat tablett med skråkant og delestrek, Ø 9 mm, kode ORN 346.

Tablettene kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

For tilstander som krever systemisk glukokortikoidbehandling, spesielt autoimmune sykdommer:

- inflammatoriske og systemiske revmatiske sykdommer (f.eks. revmatoid artritt, juvenil kronisk artritt, Bekhterevs sykdom)
- kollagene sykdommer (f.eks. systemisk lupus erythematosus, systemisk dermatomyositt)
- allergiske tilstander (f.eks. overfølsomhet overfor legemidler, serumsykdom, allergisk kontaktdermatitt, anafylaktisk sjokk, astma)
- lungesykdom (f.eks. pulmonal sarkoidose)
- reduksjon av trykk i hjernen (f.eks. hjerneødem assosiert med svulster)
- avstøtningsreaksjon etter transplantasjon
- enkelte hudsykdommer (f.eks. pemfigus vulgaris)
- hematologiske sykdommer (f.eks. idiopatisk trombocytopenisk purpura, autoimmun hemolytisk anemi)
- neoplastiske sykdommer (f.eks. leukemi, malignt lymfom)
- leversykdommer (f.eks. autoimmun hepatitt)
- nevrologiske sykdommer (f.eks. multippel sklerose, myasthenia gravis)
- øyesykdommer (f.eks. uveitt, optikusnevritt)
- nyresykdommer (f.eks. glomerulonefritt)
- samt gastrointestinale sykdommer (f.eks. ulcerøs kolitt, Crohns sykdom).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdosen bestemmes ut ifra sykdommen og dens alvorlighetsgrad, og er vanligvis på 4–48 mg/dag. Det kan imidlertid være nødvendig å bruke høyere doser ved alvorlige akutte sykdommer. Hvis pasienten tar kun én daglig dose, anbefales det at dosen tas om morgenen. Ved langtidsbehandling er målet å gi den laveste effektive dosen, muligens med administrering annenhver morgen. Dersom dosen overskrider ca. 6 mg/dag, er det en klar økning i risikoen for bivirkninger. Lavere doser er anbefalt for barn.

Doseringsanvisningen nedenfor er retningslinjer for anbefalt daglig dose ved behandlingsstart:

Systemiske revmatiske sykdommer: 4-16 mg

Kollagene sykdommer: 20-100 mg

Allergiske tilstander: 12-48 mg

Lungesykdommer: maksimum 64 mg

Avstøtningsreaksjoner etter transplantasjon: maksimum 7 mg/kg/dag

Leveresykdommer: 16-48 mg

Hudsykdommer: 80-360 mg

Hematologiske sykdommer: 16-100 mg

Nevrologiske sykdommer: maksimum 200 mg

Hjerneødem assosiert med svulster: 24-100 mg

Øyesykdommer: 12-40 mg

Neoplastiske sykdommer: 16-100 mg

Nyresykdommer: 32–48 mg

Gastrointestinale sykdommer: maksimum 60 mg

For å unngå glukokortikoid abstinenssyndrom må langtidsbehandling med glukokortikoider seponeres gradvis over en periode på flere uker. Administrering annenhver dag reduserer risiko for binyrebarkinsuffisiens og abstinenssyndrom assosiert med seponering av behandling.

Langtids systemisk kortikosteroidbehandling fører til binyrebarkinsuffisiens som kan vare i flere måneder etter seponering. I stressituasjoner, f.eks. i forbindelse med traumer, sykdom og kirurgi, bør derfor dosen av metylprednisolon økes eller andre glukokortikoider bør gis etter behov (se pkt. 4.8).

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Systemiske infeksjoner, med mindre spesifikk antiinfektiv behandling er igangsatt.
- Systemisk soppinfeksjon.

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Bruk av levende eller levende, svekkede vaksiner er kontraindisert hos pasienter som får immunsuppressive kortikosteroiddoser.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunsuppressiv effekt/økt mottakelighet for infeksjoner

Kortikosteroider kan øke mottakeligheten for infeksjoner og maskere enkelte tegn på infeksjon, og nye infeksjoner kan oppstå under bruk. Kortikosteroider kan svekke pasientens motstandsdyktighet og gjøre det vanskeligere å lokalisere infeksjoner. Tilfeller av infeksjoner forårsaket av ethvert patogen (virus, bakterie, protozo eller orm) hvor som helst i kroppen kan være forbundet med bruk av kortikosteroider alene eller ved samtidig bruk med andre immunsuppressive midler med effekt på celle- eller humoralimmunitet eller nøytrofilaktivitet. Slike infeksjoner kan være milde, men kan også være alvorlige, til og med fatale. Bruk av høye kortikosteroiddoser øker frekvensen av komplikasjoner forårsaket av inflammasjon.

Pasienter som behandles med immunsuppressive legemidler er mer mottakelige for infeksjoner enn friske individer. For eksempel kan vannkopper og meslinger være alvorlig eller til og med dødelige hos barn eller hos voksne som bruker kortikosteroider og som ikke er beskyttet mot disse sykdommene.

Kortikosteroider skal brukes med stor forsiktighet hos pasienter med kjente eller mistenkte parasittære infeksjoner som for eksempel skyldes rundorm (*Strongyloides*). Hos slike pasienter kan kortikosteroid-indusert immunsuppresjon føre til *Strongyloides* superinfeksjon med spredning av infeksjon, forbundet med stor spredning av larver. Dette kan ofte resultere i alvorlig enterokolitt og potensielt dødelig gram-negativ septikemi.

Betydningen av kortikosteroider ved septisk sjokk har vært omstridt, og de tidlige studiene rapporterte om både fordelaktige og skadelige effekter. Tillegg av kortikosteroider har i den senere tid vært ansett som fordelaktig ved septisk sjokk forbundet med binyrebarkinsuffisiens.

Rutinemessig bruk av kortikosteroider ved septisk sjokk er imidlertid ikke anbefalt, og en systematisk gjennomgang konkluderer med at korttidsbehandling med høydose kortikosteroider ikke er egnet behandling. Meta-analyser og gjennomgang viser imidlertid at behandling av lengre varighet (5-11 dager) med lavdose kortikosteroider kan gi redusert dødelighet.

Levende og svekkede vaksiner er kontraindisert hos pasienter som får immunsuppressive kortikosteroiddoser. Disse pasientene kan gis ikke-levende eller inaktiverede vaksiner, men responsen deres til slike vaksiner kan være redusert. Den nødvendige immuniseringen kan gis til pasienter som får kortikosteroider i ikke-immunsuppressive doser.

Kortikosteroider kan benyttes ved aktiv tuberkulose kun hos pasienter med fulminant eller disseminert tuberkulose eller hos pasienter som gis kortikosteroider samtidig med et egnet anti-tuberkulose medikament. Hvis kortikosteroider er indisert ved samtidig latent tuberkulose eller tuberkulinreaktivitet, bør pasienten følges opp mht. at sykdommen kan bli aktiv. Ved langtidsbehandling med kortikosteroider bør slike pasienter gis profylaktisk kjemoterapi.

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

Effekter på immunsystemet

Allergiske reaksjoner kan oppstå (f.eks. angioødem). Da sjeldne tilfeller av hudreaksjoner og anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner er rapportert hos enkelte pasienter som får kortikosteroidbehandling, bør nødvendige forholdsregler tas før administrering, spesielt hvis pasienten tidligere har vært allergisk overfor legemidler.

Blod og lymfevev

Forsiktighet bør utvises ved bruk av acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske analgetika sammen med kortikosteroider.

Endokrine effekter

Farmakologiske doser av kortikosteroider gitt over lengre perioder kan resultere i undertrykking av HPA-aksen (hypotalamus-hypofyse-binyrer) (sekundær binyrebarkinsuffisiens). Grad og varighet av binyrebarkinsuffisiens varierer hos den enkelte pasient, og avhenger av dose, doseringshyppighet og tidspunkt for administrering, samt varighet av glukokortikoid-behandlingen. Denne effekten kan minimaliseres ved å bruke alternerende dosering.

Akutt binyrebarkinsuffisiens med fatalt utfall kan i tillegg oppstå ved rask seponering av glukokortikoider.

Legemiddelindusert binyrebarkinsuffisiens kan minskes ved en gradvis nedtrapping av dosen. Denne typen relativ insuffisiens kan vedvare i måneder etter seponering. Derfor bør hormonbehandling initieres hos pasienter med stressende situasjoner i løpet av perioden med avbrutt behandling av legemidlet. Siden utskillelse av mineralkortikoider reduseres bør det samtidig gis tilskudd med salt og/eller mineralkortikoider.

Dersom pasienten er utsatt for uventet mye stress i løpet av kortikosteroid-behandlingen, bør hun eller han gis hurtigvirkende kortikosteroid i en høyere dose enn normalt før, i løpet av og etter situasjonen med stress.

Steroidrelatert "seponeringssyndrom" som tilsynelatende ikke er relatert til binyrebarkinsuffisiens kan også oppstå som følge av plutselig seponering av glukokortikoider. Dette syndromet gir symptomer som: anoreksi, kvalme, oppkast, letargi, hodepine, feber, leddsmerter, hudavskalling, myalgi, vekttap og/eller hypotensjon. Disse symptomene antas å være forårsaket av en plutselig endring i glukokortikoidkonsentrasjonen og ikke av lave kortikosteroidnivåer i blodet.

Glukokortikoider kan utløse eller forverre Cushings syndrom, og bør unngås hos pasienter med Cushings sykdom.

Hos pasienter med hypotyreoidisme vil kortikosteroider ha en forsterket effekt.

Tyreotoksisk periodisk paralyse (TPP) kan forekomme hos pasienter med hypertyreose og ved metylprednisolonindusert hypokalemi. TPP må mistenkes hos pasienter som behandles med metylprednisolon og som viser tegn eller symptomer på muskelsvakhet, spesielt hos pasienter med hypertyreose. Ved mistanke om TPP må kaliumnivåene i blodet overvåkes umiddelbart og behandles på adekvat måte for å sikre at normale kaliumnivåer i blodet gjenopprettes.

Stoffskifte og ernæring

Kortikosteroider, inkludert metylprednisolon, kan øke blodglukosenivået, forverre diabetes og predisponere pasienter som får langtidsbehandling av kortikosteroider for diabetes.

Gastrointestinale effekter

Det er ikke allmenn enighet om hvorvidt kortikosteroider i seg selv er årsak til magesår som oppstår under behandling. Glukokortikoider kan imidlertid skjule symptomer på magesår, slik at perforasjon eller blødning kan oppstå uten betydelig smerte. Glukokortikoider kan også skjule peritonitt eller andre tegn eller symptomer forbundet med gastrointestinale lidelser, slik som perforasjon, obstruksjon eller pankreatitt.

Ved kombinasjon med NSAIDs, øker risikoen for utvikling av gastrointestinale sår.

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet dersom det er en risiko for perforasjon, abscess eller annen pyogen infeksjon hos pasienter med uspesifikk ulcerøs kolitt, divertikulitt, nyopererte tarmanastomoser, og aktiv eller latent ulcus pepticum.

Høye doser med kortikosteroider kan forårsake akutt pankreatitt.

Effekter på lever og galle

Spesiell forsiktighet skal utvises når det vurderes å bruke systemiske kortikosteroider hos pasienter med leversvikt eller cirrhose. Pasienter med cirrhose har en forsterket effekt av kortikosteroider. Hyppig pasientovervåkning er nødvendig.

Sykdommer i lever og galle har sjeldent blitt rapportert, i de fleste tilfellene var dette reversibelt etter seponering av behandling. Hensiktsmessig overvåkning er derfor nødvendig.

Psykiatriske effekter

Psykiatriske forstyrrelser som eufori, søvnløshet, humørsvingninger, personlighetsforandringer, alvorlig depresjon eller åpenbare psykotiske manifestasjoner kan oppstå ved behandling med kortikosteroider. I tillegg kan emosjonell ustabilitet eller psykotiske tendenser forverres ved bruk av kortikosteroider.

Potensielt alvorlige psykiatriske bivirkninger kan forekomme ved systemisk behandling med steroider (se pkt. 4.8, Psykiatriske lidelser). Symptomer vil typisk kunne oppstå i løpet av noen dager eller uker etter behandlingsstart. De fleste symptomene vil forsvinne ved dosereduksjon eller seponering, men spesifikk behandling kan være nødvendig. Psykiatriske effekter med ukjent frekvens er rapportert ved seponering av kortikosteroider. Pasienter og/eller deres omsorgspersoner bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom psykiatriske symptomer forekommer hos pasienten, spesielt ved mistanke om depresjon eller selvmordstanker. Pasienter og/eller deres omsorgspersoner bør være oppmerksomme på de potensielle psykiatriske effektene som kan oppstå ved dosereduksjon av kortikosteroider eller straks etter seponering.

Spesiell forsiktighet skal utvises når det vurderes å bruke systemiske kortikosteroider hos pasienter med eksisterende eller tidligere historie med alvorlige affektive lidelser, enten hos seg selv eller hos førstegradsslektninger. Dette inkluderer depressive eller manisk depressive lidelser og tidligere steroidindusert psykose.

Hyppig pasientovervåkning er nødvendig hos pasienter med eksisterende eller tidligere historie med alvorlige affektive lidelser (spesielt tidligere steroidindusert psykose).

Nevrologiske effekter

Kortikosteroider bør gis med forsiktighet til pasienter som lider av krampeanfall, og hos pasienter med myasthenia gravis (se også informasjon vedrørende myopati under "Effekter på muskler og skjelett".)

Selv om kontrollerte kliniske studier har vist effekt av kortikosteroider ved å kontrollere akutt forverring av multippel sklerose, viste den ingen effekt på det endelige resultatet eller det generelle forløpet av sykdommen. Disse studiene viste nødvendigheten av relativt høye doser kortikosteroider for å oppnå påviselige resultater.

Epidural lipomatose er rapportert hos pasienter som tar vedvarende høye kortikosteroiddoser over lang tid.

Effekter på øye

Hyppig pasientovervåkning er nødvendig når det vurderes å bruke systemiske kortikosteroider hos pasienter med glaukom (eller familiehistorie med glaukom) og okulær herpes simplex, da man frykter korneal perforasjon.

Langvarig bruk av kortikosteroider kan lede til bakre subkapsulær katarakt og nukleær katarakt (spesielt hos barn), eksoftalmus eller økt intraokulært trykk som kan resultere i glaukom med mulig skade på synsnerve.

Det kan også være økt risiko for sekundære sopp- og virusinfeksjoner i øyet hos pasienter som behandles med glukokortikoider.

Kortikosteroidbehandling har vært forbundet med korioretinopati som kan lede til netthinneløsning.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Effekter på hjerte/karsystem

Glukokortikoider kan gi kardiovaskulære bivirkninger som dyslipidemi og hypertensjon. Følgelig kan bruk av høye doser og langvarig behandling med glukokortikoider utsette pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer for ytterligere kardiovaskulære effekter. Kortikosteroider bør derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter, og spesiell oppmerksomhet bør rettes mot risikofaktorer, og hjertefunksjonen bør overvåkes, om nødvendig. Lav dose og et doseringsregime med administrering annenhver dag kan redusere forekomsten av komplikasjoner relatert til kortikosteroidbehandling.

Systemiske kortikosteroider bør brukes med forsiktighet, og kun hvis strengt nødvendig hos pasienter med kongestiv hjertesvikt. Hyppig pasientovervåkning er nødvendig hos pasienter med kongestiv hjertesvikt eller nylig hjerteinfarkt (myokardruptur har vært rapportert).

På grunn av steroidindusert elektrolyttforstyrrelse/kaliumtap, bør forsiktighet utvises hos pasienter som behandles med kardioaktive legemidler som digoksin (se pkt. 4.8).

Trombose, inkludert venøs tromboembolisme, er rapportert ved bruk av kortikosteroider. Disse bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som har eller er predisponerte for tromboemboliske sykdommer.

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypertensjon.

Effekter på muskler og skjelett

Akutt myopati er rapportert ved bruk av høye doser kortikosteroider (se pkt. 4.8 Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett). Det oppstår oftest hos pasienter med sykdommer relatert til nevromuskulær transmisjon (for eksempel myasthenia gravis) og hos pasienter som får samtidig behandling med antikolinergika, som nevromuskulære blokkere (for eksempel pankuron). En slik akutt myopati er generalisert; den kan involvere okulær og respiratorisk muskulatur og også gi kvadriplegi. Forhøyet kreatinkinase kan forekomme. Det kan ta uker eller år før man ser en klinisk forbedring eller komplett remisjon.

Vær oppmerksom på risikoen for utvikling av osteoporose som er forbundet med langtidsbruk av høye doser glukokortikoider.

Effekter på nyre og urinveier

Nyrekrise ved sklerodermi

Hos pasienter med systemisk sklerose (sklerodermi) må det utvises forsiktighet når kortikosteroider, inkludert metylprednisolon, gis. Det er observert en økt forekomst av nyrekrise med hypertensjon og redusert vannlating, som kan være fatal. Blodtrykk og nyrefunksjon (s-kreatinin) må derfor kontrolleres regelmessig. Om nyrekrise mistenkes, må blodtrykket følges opp nøye.

Forsiktighet bør utvises ved bruk av kortikosteroider hos pasienter med nyresvikt, men dosejustering er ikke nødvendig. Metylprednisolon er dialyserbar (for ytterligere informasjon, se pkt. 5.2).

Undersøkelser

Moderate og høye doser av hydrokortison og kortison kan forårsake økt blodtrykk, natrium- eller væskeretensjon, samt økt utskillelse av kalium. Slike effekter er sjeldne og forekommer kun ved bruk av høye doser med syntetiske derivater. Saltfattig kosthold og tilskudd av kalium kan være nødvendig. Alle kortikosteroider øker utskillelsen av kalsium.

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Systemiske kortikosteroider er ikke indisert for, og skal derfor ikke brukes til behandling av, traumatiske hjerneskader. En multisenterstudie avslørte økt mortalitet ved 2 uker og 6 måneder etter skade hos pasienter som fikk metylprednisolon sammenlignet med placebo. En årsakssammenheng med behandling med metylprednisolon er ikke blitt etablert.

Andre advarsler

Komplikasjoner ved glukokortikoidbehandling avhenger av dose og varighet av behandlingen, og en nytte-risikovurdering må derfor foretas i hvert enkelt tilfelle for å avgjøre dosering, varighet av behandlingen, og hvorvidt det skal gis daglig eller intermitterende behandling.

Lavest mulig kortikosteroiddose som gir effektiv behandling av pasientens tilstand skal gis. Ved en eventuell dosereduksjon skal dette skje gradvis.

Samtidig administrering av metylprednisolon og flourokinoloner gir økt risiko for senerupturer, spesielt hos eldre.

Feokromocytomkrise, som kan ha dødelig utgang, er rapportert etter bruk av systemiske kortikosteroider. Disse bør kun gis til pasienter med mistenkt eller påvist feokromocytom etter en relevant nytte-risikovurdering.

Eldre pasienter

De vanlige bivirkningene for systemiske kortikosteroider kan være assosiert med mer alvorlige konsekvenser hos eldre, spesielt osteoporose og økt risiko for væskeretensjon, som kan lede til hypertensjon, hypokalemi, diabetes, mottakelighet for infeksjon og fortynning av huden. Tett klinisk oppfølging er påkrevd for å unngå livstruende reaksjoner.

Pediatrik populasjon

Vekst og utvikling hos spedbarn/barn som får langtidsbehandling med kortikosteroider bør følges opp nøye. Vekst kan stanse opp hos barn som får langtidsbehandling med glukokortikoider daglig i delte doser. Slik behandling bør derfor begrenses til de mest akutte tilfellene. Denne bivirkningen kan vanligvis unngås eller minimeres ved å bruke et doseringsregime med administrering annenhver dag.

Spedbarn og barn som får langtidsbehandling med kortikosteroider har en særlig risiko for økt intrakranielt trykk.

Høye doser med kortikosteroider kan forårsake pankreatitt hos barn.

Etter administrering av metylprednisolon til premature spedbarn, kan det utvikles hypertrofisk kardiomyopati. Det skal derfor gjennomføres egnet diagnostisk evaluering og overvåking av hjertets funksjon og struktur.

Hjelpestoffer

Methylprednisolone Orion inneholder laktose (som monohydrat). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metylprednisolon er et cytokrom P450 enzym (CYP) substrat, og metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4-enzymet. CYP3A4 er det dominerende enzymet i den mest tallrike CYP subfamilien i

leveren hos voksne mennesker. Det katalyserer 6 β -hydroksylering av steroider og er det viktigste første trinnet i metabolisme av både endogene og syntetiske kortikosteroider. Mange andre preparater er også substrater av CYP3A4, og enkelte av dem (inkludert andre virkestoffer) er vist å endre glukokortikoidmetabolismen ved å indusere eller hemme CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hemmere: Virkestoffer som hemmer CYP3A4-aktivitet reduserer vanligvis hepatisk clearance og øker konsentrasjonen i blodet av virkestoffer som er CYP3A4-substrater, som for eksempel metylprednisolon. Ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmere bør metylprednisolondosen titreres for å unngå steroid-relatert toksisitet.

Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider.

Virkestoffer som tilhører denne gruppen inkluderer f.eks. erytromycin, klaritromycin, troleandomycin, ketokonazol, itraconazol, isoniazid, diltiazem, mibefradil, aprepitant, fosaprepitant, HIV-proteasehemmere (f.eks. indinavir og ritonavir), ciklosporin og etinyløstradiol/noretisteron. Grapefruktjuice er også en CYP3A4-hemmer.

CYP3A4-indusere: Virkestoffer som induserer CYP3A4-aktivitet øker vanligvis hepatisk clearance, og gir derfor en redusert konsentrasjon i blodet av virkestoffer som er CYP3A4-substrater. Samtidig administrering av CYP3A4-indusere kan nødvendiggjøre en doseøkning av metylprednisolon for å oppnå ønsket behandlingsrespons.

Virkestoffer som tilhører denne gruppen inkluderer f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, primidon, og fenytoin.

CYP3A4-substrater: Ved samtidig bruk av andre CYP3A4-substrater, kan hepatisk clearance av metylprednisolon enten hemmes eller induseres, med påfølgende behov for dosejustering. Bivirkninger som ses ved bruk av hvert enkelt virkestoff separat, vil kunne ha en høyere forekomst ved samtidig administrering.

Samtidig administrering av metylprednisolon og takrolimus kan medføre redusert konsentrasjon av takrolimus.

Samtidig bruk av ciklosporin og metylprednisolon hemmer deres felles metabolisme, som kan føre til en økning i plasmakonsentrasjonen til hvert enkelt eller begge disse legemidlene. Bivirkninger som ses ved bruk av hvert enkelt legemiddel separat vil kunne ha en høyere forekomst ved samtidig administrering.

Kramper er rapportert ved samtidig bruk av metylprednisolon og ciklosporin.

Kortikosteroider kan akselerere metabolismen til HIV-proteasehemmere og derav redusere deres plasmakonsentrasjoner.

Metylprednisolon kan ha en effekt på acetyleringshastighet og clearance av isoniazid.

Effekter som ikke er medierte av CYP3A4: Andre interaksjoner og effekter som forekommer ved bruk av metylprednisolon er beskrevet nedenfor i Tabell 1.

Tabell 1. Viktige interaksjoner/effekter relatert til samtidig bruk av metylprednisolon og andre virkestoffer

Legemiddelklasse eller type - Virkestoff eller en annen substans	Interaksjon/effekt

Antibakterielle midler - Fluorokinoloner	Samtidig administrering av metylprednisolon og fluorokinoloner gir økt risiko for senerupturer, spesielt hos eldre pasienter.
Antikoagulanter (orale)	Effekten av metylprednisolon på orale antikoagulantia varierer. Rapporter viser økt, så vel som redusert effekt av antikoagulantia når de gis sammen med kortikosteroider. Koagulasjonsparametere bør derfor overvåkes for å opprettholde ønsket antikoagulerende effekt.
Antikolinergika - nevromuskulære blokkere	Kortikosteroider kan påvirke effekten av antikolinergika. 1) Akutt myopati er rapportert ved samtidig bruk av høye doser kortikosteroider og antikolinergika, som nevromuskulære blokkere (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon) 2) Det er rapportert en antagonistisk effekt av kortikosteroider på nevromuskulære blokkere som pankuron og vekuron. Denne interaksjonen kan forventes med alle konkurrerende nevromuskulære blokkere.
Antikolinesteraser	Steroider kan redusere effekten til antikolinesteraser ved <i>myasthenia gravis</i>
Antidiabetika	Kortikosteroider kan øke blodglukosenivået og dosejustering av antidiabetika kan derfor være nødvendig.
Aromatasehemmere - aminoglutetimid	Aminoglutetimid-indusert binyrebarksuppresjon kan gi ytterligere endokrine forandringer som skyldes langvarig glukokortikoid behandling.
Immunsuppressiva	Metylprednisolon har immunsuppressive tilleggseffekter ved samtidig administrering med andre immunsuppressiva, noe som øker både den terapeutiske effekten og bivirkningene.
Ikke-steroid antiinflammatoriske analgetika (NSAIDs) - Aspirin (acetylsalisylsyre) i høye doser	1) Det kan være en økt forekomst av gastrointestinale blødninger og ulcerasjoner ved bruk av kortikosteroider sammen med NSAIDs. 2) Metylprednisolon kan øke clearance av høydose acetylsalisylsyre. Den resulterende økningen av salisylat i serum etter seponering av metylprednisolon kan øke risikoen for salisylat-toksisitet.
Kaliumsparende midler	Når kortikosteroider gis samtidig med kaliumsparende midler (dvs. diuretika, amfotericin B, laksantia) bør pasienten monitoreres nøye med tanke på hypokalemi. Det er også en økt risiko for hypokalemi ved samtidig bruk av kortikosteroider og xantiner eller beta-2-reseptoragonister.

Andre

Langvarig glukokortikoidbehandling kan svekke virkningen av somatotropin.

Johannesurt (*Hypericum perforatum*) øker clearance av metylprednisolon og reduserer halveringstiden, og dermed reduseres glukokortikoideffekten.

Kortikosteroider motvirker den hypotensive effekten til alle blodtrykkssenkende midler.

Samtidig administrering av kortikosteroider og hjerteglykosider øker risikoen for hypokalemi.

Effektene til kortikosteroider kan være redusert i 3-4 dager etter administrering av mifepriston.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

De mulige fordelene ved behandling med kortikosteroider må veies opp mot de mulige bivirkningene for mor og embryo eller foster før dette legemidlet gis til gravide eller ammende kvinner, eller til fertile kvinner.

Graviditet

Metylprednisolon bør kun brukes under graviditet hvis strengt nødvendig, da studier hos mennesket ikke kan fastslå sikkerheten av legemidlet ved bruk under graviditet.

Noen kortikosteroider passerer lett over i placenta. I en retrospektiv studie ble det påvist økt forekomst av redusert fødselsvekt hos barn av mødre som hadde brukt kortikosteroider. Selv om binyreinsuffisiens synes å forekomme sjelden hos spedbarn eksponert for kortikosteroider *in utero*, må barn som eksponeres for store doser med kortikosteroider overvåkes nøye for tegn på binyreinsuffisiens.

Effekten av kortikosteroider på fødsel er ikke kjent.

Ved langtidsbehandling med kortikosteroider hos moren under svangerskapet er det sett katarakter hos det nyfødte barnet.

Amming

Kortikosteroider går over i morsmelk i små mengder.

Kortikosteroider utskilt i morsmelk kan hypotetisk sett hemme vekst og forstyrre den endogene glukokortikoidproduksjonen hos spedbarn som ammes, men slike tilfeller har imidlertid ikke blitt beskrevet frem til nå. Reproduksjonsstudier med kortikosteroider hos mennesker er ikke tilstrekkelige og kortikosteroider bør derfor kun brukes dersom nytten av behandlingen vurderes som større enn risikoen for barnet.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at kortikosteroider hemmer fertilitet. Behandling med kortikosteroider kan svekke sædkvaliteten og forårsake amenoré.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Effekten av kortikosteroider på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er ikke undersøkt. Bivirkninger som svimmelhet, vertigo, synsforstyrrelser og tretthet kan oppstå ved bruk av kortikosteroider. Pasienter med slike bivirkninger bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er presentert under tabell 2 etter system organklasse og frekvens: Svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke estimeres utfra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger etter system organklasse og frekvens.

MedDRA system organklasse	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlig	Infeksjon (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent	Opportunistisk infeksjon (se pkt. 4.4)

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	Tumorlysesyndrom, Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Leukocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Legemiddelindusert hypersensitivitet (inkludert anafylaktisk og anafylaktoid reaksjon med og uten sirkulatorisk kollaps, hjertestans, bronkospasmer)
Endokrine sykdommer	Vanlig	Hemming av endogen ACTH- og kortisolutskillelse (ved langtidsbehandling), Cushing-lignende lidelse,
	Ikke kjent	Hypopituitarisme, steroid seponeringssyndrom
Stoffskifte- og ernæringsbetingende sykdommer	Vanlig	Væske- og natriumretensjon
	Ikke kjent	Redusert glukosetoleranse, hypokalemisk alkalose, dyslipidemi, metabolsk acidose, økt behov for insulin (eller peroralt antidiabetikum), negativ nitrogenbalanse (på grunn av proteinnedbrytning), økt urinsyre i blod, økt appetitt (som kan medføre vektøkning), epidural lipomatose
Psykiatriske lidelser*	Vanlig	Nedstemthet, eufori.
	Ikke kjent	Humørsvingninger, psykologisk avhengighet, selvmordstanker, psykotiske lidelser (inkludert mani, vrangforestillinger, hallusinasjoner schizofreni, eller dets forverring), forvirring, psykiske forstyrrelser, angst, personlighetsforandringer, unormal oppførsel, søvnløshet, irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent	Godartet økt intrakranielt trykk (med papilleødem) kramper, hukommelsestap, kognitive forstyrrelser, svimmelhet, hodepine
Øyesykdommer	Vanlig	Katarakt
	Ikke kjent	Chorioretinopati, eksoftalmus, glaukom, tåkesyn (se også pkt. 4.4), fortynning av cornea, fortynning av sklera
Sykdommer i øre og labyrint	Ikke kjent	Vertigo
Hjertesykdommer	Ikke kjent	Hjertesvikt (hos mottakelige

		pasienter), hjerterytmie, myokardruptur etter hjerteinfarkt
Karsykdommer	Vanlig	Hypertensjon
	Ikke kjent	Tromboser, hypotensjon, arteriell emboli
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent	Hikke, lungeemboli
Gastrointestinale sykdommer	Vanlig	Magesår (med mulig perforasjon og blødning)
	Ikke kjent	Gastrisk blødning, tarmperforasjon, pankreatitt, peritonitt (se pkt. 4,4), ulcerøs øsofagitt, øsofagitt, magesmerter, oppblåst mage, diaré, dyspepsi, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Økte leverenzymmer (økte verdier av alanin aminotransferase (ALAT), aspartat aminotransferase (ASAT) og alkalisk fosfatase i blodet.
Hud- og underhudssykdommer	Vanlig	Perifert ødem, blåmerker, hudatrofi, akne
	Ikke kjent	Angioødem, petekkier, telangiektasi, striae, hypopigmentering eller hyperpigmentering i hud, hirsutisme, hudutslett, erytem, kløe, urtikaria, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlig	Veksthemming (hos barn), osteoporose, muskelsvakhet
	Ikke kjent	Osteonekrose, patologiske frakturer, muskelatrofi, akutt myopati, nevropatisk artropati, artralgi, myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Uregelmessig menstruasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlig	Svekket sårtilheling
	Ikke kjent	Tretthet, malaise
Undersøkelser	Vanlig	Hypokalemi
	Ikke kjent	Økt intraokulært trykk; nedsatt toleranse overfor karbohydrater; økt kalsiumnivå i urinen; undertrykte reaksjoner på hudtester
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Ikke kjent	Senerupturer, spesielt i akillessenen, kompresjonsbrudd i ryggrad (vertebrale kompresjonsfrakturer)

* De vanligste bivirkningene hos barn var humørendringer, unormal oppførsel, insomni og irritabilitet. Isolerte tilfeller av såkalt "poststeroid pannikulitt" er rapportert i forbindelse med seponering av behandling. Ifølge de rapporterte tilfellene, forsvinner de røde, faste, brennende subkutane knutene, som oppstår ca. to uker etter seponering, spontant.

Økt koagulasjonstendens og hyperlipidemi samt økt risiko for åreforkalkning og vaskulitt kan også oppstå ved behandling med kortikosteroider. Kortikosteroidbehandling kan svekke sædkvaliteten og kan føre til amenoré.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke sett noe klinisk syndrom ved akutt overdosering av kortikosteroider. Det er sjelden rapportert om akutt toksisitet og/eller død etter overdosering av kortikosteroider.

Intet spesifikt antidot er tilgjengelig. Støttende og symptomatisk behandling bør gis. Metylprednisolon kan utskilles ved dialyse.

Man bør være oppmerksom på muligheten for binyreinsuffisiens i forbindelse med kronisk overdose (se pkt. 4.4 og 4.5).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kortikosteroider til systemisk bruk, glukokortikoider, ATC-kode: H02AB04

Metylprednisolon fungerer som andre glukokortikosteroider ved å binde seg til steroidreseptorer i cytoplasma. Steroidreseptorkomplekset som dannes overføres til kjernen hvor det binder seg til DNA, og regulerer transkripsjonen av mange gener og proteinsyntesen. Glukokortikoider hemmer syntesen av mange proteiner. De reduserer f.eks. produksjonen av cytokiner som er viktige for immun- og inflammasjonssystemet og enzymer som er viktige for den ødeleggende prosessen i leddene. Økt syntese av visse proteiner som lipokortin har også en viktig betydning for den nevroendokrine effekten av glukokortikoider. Som et resultat av disse komplekse virkningsmekanismene, vil immun- og inflammasjonsresponsen bli svakere. På grunn av disse anti-inflammatoriske og immunsuppressive effektene, har glukokortikoider gunstige effekt ved ulike sykdommer/tilstander som autoimmune sykdommer, allergiske tilstander og andre forhold hvor immunsuppresjon er nødvendig (se pkt. 4.1).

Glukokortikoider, inkludert metylprednisolon, demper eller hemmer immun- og inflammasjonsresponsen forårsaket av ulike stimuli, slik som mekaniske, kjemiske, infeksiøse eller immunologiske faktorer og stråling. Effekten av glukokortikoider er derfor hovedsakelig palliativ.

Metylprednisolon er et potent antiinflammatorisk steroid. Den antiinflammatoriske effekten er mer potent enn den for prednisolon og det gir mindre salt- og væskeretensjon enn prednisolon.

Den relative effekten av intravenøs metylprednisolon, kalkulasjon basert på reduksjon i antall eosinofile celler, er minst 4 ganger høyere enn for hydrokortison. Det samme gjelder forholdet mellom oral metylprednisolon og hydrokortison.

Glukokortikoider reduserer utskillelse av ACTH, endogen kortisonproduksjon og fører til binyrebarkatrofi og -insuffisiens ved langtidsbehandling. Etter en enkeltdose på 40 mg

metylprednisolon er kortikotropinsekresjonen hemmet i ca. 36 timer. Glukokortikoider påvirker også metabolismen av karbohydrater, kalsium, D-vitamin, proteiner og lipider. De metabolske effektene predisponerer derimot pasienter som tar metylprednisolon for hyperglykemi, osteoporose, muskelatrofi og dyslipidemi. På grunn av den varierte effektprofilen vil glukokortikoider påvirke både blodtrykk samt humør og atferd.

Metylprednisolon har kun en liten mineralkortikoid effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon av ubundet metylprednisolon viste seg å være ekvivalent ved intravenøs og intramuskulær administrasjon og signifikant høyere enn peroral administrering med oral oppløsning eller tabletter.

Biotilgjengeligheten av oral metylprednisolon er normalt > 80 %, men ved høydosebehandling kan den reduseres til 60 %. Den maksimale konsentrasjonen av metylprednisolon oppnås 1-2 timer etter oral administrering.

Distribusjon

Metylprednisolon distribueres i omfattende grad til vev, krysser blod-hjerne barrieren og utskilles i brystmelk. Distribusjonsvolumet til metylprednisolon er 1-1,5 l/kg. Omtrent 77 % av metylprednisolon er bundet til plasmaproteiner hos mennesker.

Biotransformasjon

Metylprednisolon metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren hos mennesker. Metabolismen i lever skjer hovedsakelig via CYP3A4-enzymene.

Eliminasjon

Clearance av metylprednisolon er 6,5 ml/kg/min og halveringstiden er 2,5 timer i gjennomsnitt. Den gjennomsnittlige halveringstid for eliminasjon av metylprednisolon varierer fra 1,8 timer til 5,2 timer. Halveringstiden for antiinflammatorisk effekt er på 18-36 timer. Omtrent 5 % utskilles uforandret i urinen.

Ingen dosejustering er nødvendig ved nyresvikt. Metylprednisolon er hemodialyserbar.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til metylprednisolon er lineær, og uavhengig av administrasjonsvei.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier på sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved gjentatt dosering med intravenøs, intraperitoneal, subkutan, intramuskulær og peroral administrering har ikke avdekket noen uventede effekter hos mus, rotter, kaniner og hunder. Toksiske effekter sett i studiene ved gjentatt dosering er de som er forventet å oppstå ved kontinuerlig eksponering overfor eksogene adrenokortikosteroider.

Karsinogent potensiale

Det er ikke foretatt langtidsstudier hos dyr for å vurdere karsinogent potensiale.

Mutagent potensiale

Det ble ikke påvist noe potensiale for genetiske og kromosommutasjoner ved testing av bakterie- og pattedyrceller i begrensede studier.

Reproduksjonstoksitet

Kortikosteroider er påvist å senke fertiliteten når det gis til rotter.

Kortikosteroider er påvist å være teratogent hos mange arter når de gis i doser som tilsvarer doser hos mennesker. I reproduksjonstoksiske studier hos dyr er glukokortikoider som metylprednisolon påvist å forårsake misdannelser (leppe-ganespalte og misdannelser i skjelett) og intrauterin veksthemming.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Gelatin
Magnesiumstearat
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE boks, HDPE skrulukk; 10, 20, 30, 50 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg tablett: 13-9435
16 mg tablett: 13-9436

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

04.07.2013 / 16.02.2014

10. OPPDATERINGSDATO

20.12.2024