

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SOLU-MEDROL 125 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
SOLU-MEDROL 500 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
SOLU-MEDROL 1 g pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller metylprednisolonnatriumsuccinat motsvarande 125 mg, 500 mg eller 1 g metylprednisolon.

Hjälpämnen med känd effekt:

Natrium

Solu-Medrol 500 mg innehåller 58,3 mg natrium per injektionsflaska.
Solu-Medrol 1 g innehåller 116,8 mg natrium per injektionsflaska.

Bensylalkohol

Lösningvätskan (7,8 ml) till Solu-Medrol 500 mg innehåller 70,2 mg bensylalkohol, vilket motsvarar 9 mg/ml.

Lösningvätskan (15,6 ml) till Solu-Medrol 1 g innehåller 140,4 mg bensylalkohol, vilket motsvarar 9 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Produktbeskrivning

Pulver: Vitt eller nästan vitt, luktfritt pulver.

Vätska: Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endokrina sjukdomar: primär och sekundär binjurebarksinsufficiens.

Obs! Hydrokortison och kortison är de rekommenderade läkemedlen; syntetiska analoger används, vid behov, tillsammans med mineralkortikoider. Tillskott av mineralkortikoider är i synnerhet viktigt för pediatrika patienter. Akut binjurebarksinsufficiens (hydrokortison och kortison är de rekommenderade läkemedlen; tillskott av mineralkortikoider kan krävas, i synnerhet när syntetiska analoger används).

Före kirurgiska ingrepp och vid plötsliga trauman och sjukdomar hos patienter med diagnostiserad binjurebarksinsufficiens. Kongenital binjurebarkshyperplasi. Icke-suppurativ tyreoidit. Hyperkalcemisk kris, till exempel förknippad med cancer.

Reumatiska sjukdomar (intravenöst eller intramuskulärt administrerat som understödjande behandling under en akut exacerbationsfas i kortvarig behandling): Akut och subakut bursit, akut giktartrit, akut icke-specifik tenosynovit, ankyloserande spondylit, epikondylit, posttraumatisk artros,

psoriasisartrit, reumatoid artrit, inklusive juvenil reumatoid artrit (underhållsbehandling med låg dos kan krävas), synovit förknippad med artros.

Kollagena sjukdomar (under en exacerbationsfas eller som underhållsbehandling i utvalda fall): Akut kardit orsakad av reumatism, Goodpastures syndrom, polyarteritis nodosa, systemisk dermatomyosit (polymyosit), systemisk lupus erythematosus, inklusive lupusnephrit.

Dermatologiska sjukdomar: Pemfigus (vesikobullösa hudutslag), allvarlig erythema multiforme (Stevens-Johnsons syndrom).

Allergiska tillstånd: Refraktära allergiska tillstånd, till exempel astma, akut icke-infektiöst larynxödem (adrenalin är det rekommenderade läkemedlet), överkänslighetsreaktioner mot läkemedel, serumsjuka och urtikariell blodtransfusionsreaktion.

Ögonsjukdomar: Systemisk behandling av allvarliga akuta och kroniska allergiska och inflammatoriska ögontillstånd, inflammation i ögats främre del, okulär herpes zoster när kortikosteroider kombineras med ett lämpligt antiviralt läkemedel, keratit, optikusneurit, uveit, irit, iridocyklit, koroidit och retinit, sympatisk uveit.

Mag-tarmsjukdomar: Systemisk behandling av akuta exacerbationsfaser av Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

Sjukdomar i andningsvägarna: Aspirationspneumoni, beryllios, Löfflers syndrom, som inte svarar adekvat på annan behandling, symtomatisk sarkoidos, fulminant eller spridd tuberkulos kombinerat med lämpligt läkemedel mot tuberkulos.

***Pneumocystis jiroveci* pneumoni** (understödjande behandling av måttliga och allvarliga infektioner) hos aidspatienter: Goda behandlingsresultat har erhållits när behandlingen av pneumocystis har kompletterats med en kortikosteroid inom 72 timmar efter insättning av läkemedlet hos aidspatienter med måttlig till allvarlig *Pneumocystis jiroveci* pneumoni. Eftersom reaktivering av tuberkulos ökar hos aidspatienter bör antimykobakteriell behandling övervägas om kortikosteroider används för dessa riskpatienter. Patienterna ska även övervakas beträffande möjlig aktivering av andra latent infektioner.

Hematologiska sjukdomar: Förvärvad (autoimmun) hemolytisk anemi, kongenital hypoplastisk anemi, erytroblastopeni, som reagerar på kortikosteroidbehandling, t.ex. Blackfan-Diamond anemi, idiopatisk trombocytopen purpura hos vuxna endast i samband med intravenös administrering (intramuskulär administrering är kontraindicerat), sekundär trombocytopeni hos vuxna.

Neoplasmer: Palliativ behandling av lymfom och leukemi hos vuxna samt akut leukemi hos barn.

Njursjukdomar: Nefrotiskt syndrom (orsakat av idiopatisk eller sekundär systemisk lupus erythematosus), induktion av remission i njursjukdomar hos icke-uremiska patienter.

Neurologiska sjukdomar: Till exempel akuta exacerbationsfaser av multipel skleros, cerebralt ödem (i samband med strålbehandling eller kirurgisk behandling av hjärntumörer), akut ryggmärgsskada (behandling ska påbörjas inom 8 timmar efter inträffad skada).

Hjärt-kärlsjukdomar: Till exempel binjurebarksinsufficiens eller chock som inte svarar på konventionell behandling och när risk för binjurebarksvikt föreligger. (Hydrokortison är vanligen primärläkemedel. I fall där den mineralkortikoida effekten inte är önskvärd kan metylprednisolon ha en mer gynnsam effekt.)

Även om det inte har studerats i detalj i kontrollerade (dubbelblinda, placebo) kliniska studier visar djurstudier att Solu-Medrol kan vara användbart vid blödningschock, traumatisk chock eller postoperativ chock som inte reagerar på standardbehandling (t.ex. hydrering). Se även avsnitt 4.4.

Organtransplantationer: Förebyggande eller behandling av transplantatavstötning efter transplantation.

Andra sjukdomar: Allvarlig tuberkulös meningit när kortikosteroider kombineras med lämpligt läkemedel mot tuberkulos. Akut allvarlig trikinos med neurologiska eller kardiologiska manifestationer. Profylax av illamående och kräkningar som utlösts av cytostatika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringsbehovet varierar och dosen måste individanpassas under hela behandlingstiden baserat på den sjukdom som behandlas, dess svårighetsgrad och patientens respons. Kontinuerliga nytto-/riskbedömningar måste utföras för varje enskilt fall.

Lägsta möjliga dos av kortikosteroid, under kortast möjliga tid, ska användas för att kontrollera tillståndet under behandlingen. Korrekt underhållsdos ska bestämmas genom att den initiala dosen minskas i små steg med lämpligt tidsintervall tills man har nått den lägsta dos som ger adekvat klinisk respons.

Om läkemedlet ska sättas ut efter långtidsbehandling måste detta ske gradvis snarare än abrupt (se avsnitt 4.4).

Efter den första akuta perioden ska en mer långverkande injicerbar beredning eller en oral beredning övervägas.

Som tilläggs-läkemedel vid livshotande tillstånd: Administrera 30 mg/kg intravenöst under en tidsperiod på minst 30 minuter. Dosen kan upprepas var 4–6:e timme i som längst 48 timmar.

Intermittent administrering: Pulserad behandling med metylprednisolon intravenöst, bestående av 250 mg/dag eller mer i några dagar (vanligen ≤ 5 dagar) kan vara lämpligt under perioder med exacerbationer eller vid tillstånd som inte svarar på standardbehandling, t.ex. reumatiska sjukdomar, systemisk lupus erythematosus, ödematösa tillstånd som glomerulonefrit eller lupusnefrit. Vid multipel skleros som inte svarar på standardbehandling (eller under exacerbationsperioder), administrera pulser om 500 eller 1 000 mg/dag i 3 till 5 dagar, under 30 minuter.

Som tilläggsbehandling vid andra tillstånd varierar den initiala dosen från 10 till 500 mg intravenöst, beroende på det kliniska tillståndet. Större doser kan krävas för kortvarig behandling av allvarliga, akuta tillstånd. Initiala doser på upp till 250 mg ska administreras intravenöst under minst 5 minuter, medan större doser ska administreras under minst 30 minuter. Efterföljande doser kan administreras intravenöst eller intramuskulärt med intervall som dikteras av patientens respons och kliniska tillstånd. Kortikosteroidbehandling ersätter inte den allmänt vedertagna behandlingen utan är ett komplement till denna.

Pediatrik population

Dosen för nyfödda och barn kan reduceras men det ska göras på grundval av tillståndets allvarlighetsgrad och behandlingssvar, snarare än patientens ålder och storlek. Dosen ska inte vara mindre än 0,5 mg/kg/dag.

Solu-Medrol-styrkorna 500 mg och 1 g innehåller bensylalkohol (se avsnitt 4.4, *Pediatrika patienter*).

Administreringsätt

Produkten är avsedd för administrering genom intravenös eller intramuskulär injektion eller

intravenös infusion. I akuta situationer ska intravenös injektion användas.

4.3 Kontraindikationer

Metylprednisolonnatriumsuccinat är kontraindicerat i följande fall:

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

Administrering av levande eller levande försvagat vaccin är kontraindicerat hos patienter som får immunsuppressiva doser av kortikosteroider.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunsuppressiva effekter/mottaglighet för infektioner

Kortikosteroider kan öka mottagligheten för infektioner, kan maskera symtomen för en infektion och nya infektioner kan uppträda när de används. Kortikosteroider kan försämra motståndet hos en patient och göra det svårare att lokalisera en infektion. Förekomst av infektioner med en patogen (virus, bakterie, svamp, protozoer, mask) på någon plats i kroppen kan förknippas med användningen av enbart kortikosteroider eller i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel som kan påverka cellulär eller humoral immunitet, eller neutrofilfunktion. Sådana infektioner kan vara milda, men kan också vara allvarliga och till och med fatala. Användningen av höga kortikosteroiddoser ökar frekvensen av inflammatoriska komplikationer.

Patienter som använder läkemedel som hämmar immunförsvaret är mer mottagliga för infektioner än friska individer. Vattkoppor och mässlingen är exempel på sjukdomar som kan få ett allvarligare förlopp eller rentav dödlig utgång hos icke-immuna barn eller vuxna som får kortikosteroider.

Administrering av vaccin som innehåller levande eller levande försvagade patogener är kontraindicerat hos patienter som får immunsuppressiva doser av kortikosteroider. Vaccin som innehåller döda eller inaktiverade patogener kan administreras till sådana patienter. Responsen på sådana vaccin kan dock vara reducerad. Indikerade immuniseringsprocedurer kan utföras hos patienter som får icke-immunsuppressiva doser av kortikosteroider.

Användning av kortikosteroider vid aktiv tuberkulos ska begränsas för patienter som har fulminant eller disseminerad tuberkulos och som får en kortikosteroid samtidigt med ett lämpligt läkemedel mot tuberkulos. Om kortikosteroider måste administreras till patienter med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet ska de övervakas noggrant eftersom sjukdomen kan aktiveras. Vid långvarig kortikosteroidbehandling ska dessa patienter ges kemoprophylax.

Det har rapporterats att Kaposi sarkom har uppträtt hos patienter som får kortikosteroidbehandling. Om behandlingen med kortikosteroider avbryts, kan detta leda till klinisk remission.

Kortikosteroiders roll vid septisk chock har varit kontroversiell, med tidiga studier som rapporterar både gynnsamma och ofördelaktiga effekter. På senare tid har det föreslagits att kompletterande kortikosteroider är gynnsamma för patienter med fastställd septisk chock som uppvisar binjurebarksinsufficiens. De rekommenderas dock inte för rutinmässig användning vid septisk chock. En systematisk granskning av kortvarig användning av höga kortikosteroiddoser uppvisade inte något stöd för användningen. Metaanalyser tyder dock på att längre kurer (5–11 dygn), med låga doser av kortikosteroider, kan minska dödligheten, särskilt hos patienter med vasopressorberoende septisk chock.

Effekter på immunsystemet

Allergiska reaktioner kan uppstå. Eftersom sällsynta fall av hudreaktioner och anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har inträffat hos patienter som får kortikosteroidbehandling bör lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas före administrering, i synnerhet om patienten har en anamnes på allergi mot något läkemedel.

Endokrina effekter

Hos patienter som får kortikosteroidbehandling och som utsätts för ovanlig stress är det indicerat att öka dosen av snabbverkande kortikosteroider före, under och efter den stressande situationen.

Farmakologiska doser av kortikosteroider, som administreras under längre perioder, kan leda till suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxel (HPA) (sekundär binjurebarksinsufficiens). Graden och varaktigheten av binjurebarksinsufficiens som uppstår varierar mellan olika patienter och är beroende av dos, frekvens, tidpunkt för administrering samt glukokortikoidbehandlingens varaktighet. Denna effekt kan minskas genom att behandlingen ges varannan dag.

Dessutom kan akut binjurebarksinsufficiens med dödlig utgång uppstå om glukokortikoider sätts ut abrupt.

Läkemedelsutlöst sekundär binjurebarksinsufficiens kan alltså minimeras genom att dosen reduceras gradvis. Denna typ av relativ insufficiens kan kvarstå i flera månader efter utsättning av behandlingen. Vid eventuella stressande situationer under denna period ska hormonbehandlingen därför sättas in på nytt.

Ett "steroidabstinenssyndrom", som tycks sakna relation till binjurebarksinsufficiensen, kan också uppstå efter abrupt utsättning av glukokortikoider. Detta syndrom innefattar symptom som: anorexi, illamående, kräkning, letargi, huvudvärk, feber, ledvärk, flagnande hud, myalgi, viktnedgång och/eller hypotoni. Dessa effekter tros vara orsakade av den plötsliga förändringen i glukokortikoidkoncentrationen, snarare än låga kortikosteroidnivåer.

Eftersom glukokortikoider kan producera eller förvärra Cushings syndrom, ska glukokortikoider undvikas för patienter med Cushings syndrom.

Det finns en förstärkt effekt av kortikosteroider 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 symptom 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, däribland metylprednisolon, kan öka blodglukosnivån, förvärra befintlig diabetes och öka risken för diabetes mellitus hos patienter som behandlas med kortikosteroider under lång tid.

Psykiska effekter

Psykiska rubbningar kan uppträda när kortikosteroider används, och dessa varierar från eufori, insomni, humörsvängningar, personlighetsförändringar och svår depression till öppet psykotiska manifestationer. Dessutom kan befintlig emotionell instabilitet eller psykotiska tendenser förvärras av kortikosteroider.

Potentiellt svåra psykiska biverkningar kan uppstå vid behandling med systemiska steroider. Symtomen uppstår ofta inom några dagar eller veckor efter att behandlingen satts in. De flesta

reaktionerna går tillbaka efter dosreduktion eller utsättning, men särskild behandling kan vara nödvändig. Psykologiska effekter har rapporterats vid utsättning av kortikosteroider; frekvensen är okänd. Patienter/vårdare ska uppmuntras att söka läkarvård om psykologiska symtom utvecklas hos patienten, i synnerhet vid misstänkt nedstämdhet eller självmordstankar. Patienter/vårdare ska vara uppmärksamma på möjliga psykiatriska störningar som kan uppträda antingen under eller omedelbart efter nedtrappning/utsättning av systemiska steroider.

Effekter på centrala och perifera nervsystemet

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter som lider av sjukdomar med krampanfall.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med myasthenia gravis (se även informationen om myopati i avsnittet Muskuloskeletala effekter).

Även om kontrollerade kliniska prövningar har visat att kortikosteroider är effektiva när det gäller att påskynda övergången av akut exacerbation av multipel skleros har de inte visat att kortikosteroider påverkar sjukdomens slutliga utgång eller naturliga förlopp. Studierna visar dock att relativt höga doser av kortikosteroider krävs för att visa en betydande effekt.

Allvarliga medicinska händelser har rapporterats i samband med intratekal/epidural administrering (se avsnitt 4.8).

Det har kommit in rapporter om epidural lipomatos hos patienter som tar kortikosteroider, oftast vid långtidsanvändning med höga doser.

Effekter på ögonen

Försiktighet ska iakttas vid användning av kortikosteroider i samband med herpesinfektion i ögat på grund av möjlig perforering av hornhinnan.

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka posteriora subkapsulära katarakter och nukleära katarakter (särskilt hos barn), exoftalmus eller ökat intraokulärt tryck, vilket kan leda till glaukom med risk för skada på optikusnerven. Sekundära svamp- och virusinfektioner i ögat kan också vara vanligare hos patienter som får glukokortikoider.

Synstörningar kan rapporteras vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synstörningar bör remittering av patienten till en ögonläkare övervägas, för utvärdering av möjliga orsaker, som kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR) som har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider. Central serös korioretinopati kan leda till näthinneavlossning.

Effekter på hjärtat

Biverkningar av glukokortikoider på hjärt-kärlsystemet, till exempel dyslipidemi och hypertoni, kan göra behandlade patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer mer mottagliga för ytterligare kardiovaskulära effekter, om höga doser och långvarig behandling används. Kortikosteroider ska därför sättas in med urskiljning till dessa patienter och riskmodifiering och ytterligare övervakning av hjärtfunktionen övervägas vid behov. Låg dos och behandling varannan dag kan minska incidensen av komplikationer vid kortikosteroidbehandling.

Hjärtarytmi och/eller cirkulationskollaps och/eller hjärtstillestånd har rapporterats efter snabb administrering av stora intravenösa doser av metylprednisolonnatriumsuccinat (mer än 0,5 g administrerat under en period på mindre än 10 minuter). Bradykardi har rapporterats under eller efter administrering av stora doser av metylprednisolonnatriumsuccinat, och kan vara orelaterat till infusionens hastighet eller varaktighet.

Systemiska kortikosteroider ska användas med försiktighet och endast i nödfall vid kongestiv hjärtsvikt.

Effekter på kärlen

Trombos, däribland venös tromboembolism, har rapporterats i samband med kortikosteroider. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter som har eller kan vara predisponerade för tromboemboliska sjukdomar.

Steroider ska användas med försiktighet hos patienter med hypertoni.

Effekter på magtarmkanalen

Höga doser av kortikosteroider kan orsaka akut pankreatit.

Det finns ingen allmän konsensus om huruvida kortikosteroider i sig är ansvariga för magsår som påträffas under behandling. Det kan dock hända att glukokortikoidbehandling kan maskera symtomen för magsår, så att perforering eller blödning kan inträffa utan signifikant smärta. Glukokortikoidbehandling kan maskera peritonit eller andra tecken eller symtom förknippade med sjukdomar i magtarmkanalen såsom perforering, obstruktion eller pankreatit. I kombination med NSAID-preparat ökar risken för att utveckla gastrointestinala sår.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med icke-specifik ulcerös kolit, divertikulit, nya tarmanastomoser, eller aktivt eller latent magsår om det finns överhängande risk för perforering, abscess eller annan pyogen infektion.

Effekter på lever och gallvägar

Läkemedelsutlöst leverskada inklusive akut hepatit eller ökning av leverenzymerna kan uppstå till följd av cykliskt pulsat IV metylprednisolon (vanligen vid startdos ≥ 1 g/dag). Sällsynta fall av levertoxicitet har rapporterats. Debuten kan dröja flera veckor eller längre. I majoriteten av de rapporterade fallen har man observerat att biverkningarna upphört efter att behandlingen sattes ut. Därför krävs lämplig övervakning.

Muskuloskeletala effekter

Akut myopati har rapporterats vid användning av höga kortikosteroiddoserna. Det förekommer mest frekvent hos patienter med rubbningar av neuromuskulär transmission (t.ex. myasthenia gravis) och hos patienter som får samtidig behandling med antikolinergika, såsom neuromuskulära blockerare (t.ex. pankuronium). Sådan akut myopati är av generaliserad typ som kan omfatta ögon- och andningsmuskler och även leda till tetraplegi. Förhöjning av kreatinkinasvärden kan förekomma. Klinisk förbättring eller återhämtning kan ta från flera veckor till flera år.

Osteoporos är en vanlig men sällan upptäckt biverkning som är förknippad med långvarig användning av stora doser glukokortikoid.

Njurar och urinvägar

Försiktighet krävs för patienter med systemisk skleros, eftersom en ökad incidens av akut njurkris har observerats med kortikosteroider, inklusive metylprednisolon.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med njurinsufficiens.

Undersökningar

Genomsnittliga och stora doser av hydrokortison eller kortison kan orsaka förhöjt blodtryck, salt- och vattenretention och ökad utsöndring av kalium. Det är mindre sannolikt att dessa effekter inträffar med syntetiska derivat, förutom när de används i stora doser. Det kan vara nödvändigt att begränsa mängden salt i kosten och ge kaliumtillskott. Alla kortikosteroider ökar utsöndring av kalcium.

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Systemiska kortikosteroider ska inte användas för att behandla traumatiska hjärnskador. En multicenterstudie visade en ökad mortalitet vid två veckor och 6 månader efter skadan hos patienter som fick metylprednisolonnatriumsuccinat, jämfört med placebo. Orsakssambandet till metylprednisolonnatriumsuccinat har inte fastställts.

Övrigt

Eftersom komplikationer av behandling med glukokortikoider är beroende av dosstorlek och behandlingens varaktighet, måste en risk-nyttabedömning göras i varje enskilt fall vad gäller dos och behandlingens varaktighet samt huruvida daglig eller intermitterande behandling ska användas.

Lägsta möjliga dos kortikosteroider ska användas för att kontrollera sjukdomen under behandlingen, och när en dosreduktion är möjlig ska denna ske gradvis.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan överväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, i vilket fall patienter måste övervakas beträffande dessa systemiska biverkningar (se avsnitt 4.5).

Acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska medel ska användas med försiktighet tillsammans med kortikosteroider.

Feokromocytomattacker, som kan vara dödliga, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider bör endast administreras till patienter med misstänkt eller konstaterat feokromocytom efter adekvat risk-nyttabedömning.

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.

Pediatrik population – Solu-Medrol 500 mg och 1 g pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Konservationsmedlet bensylalkohol kan orsaka överkänslighetsreaktioner. Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos pediatrika patienter inklusive nyfödda ("gaspingsyndrom"). Även om normala terapeutiska doser av denna produkt oftast levererar mängder av bensylalkohol som är avsevärt lägre än de som rapporteras i samband med "gaspingsyndrom" är minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet inte känd. Formuleringar som innehåller bensylalkohol ska endast användas till nyfödda om det är nödvändigt och det inte finns några andra alternativ. Prematura nyfödda och nyfödda med låg vikt kan löpa större risk att utveckla toxicitet. Formuleringar som innehåller bensylalkohol ska inte användas längre än 1 vecka till barn under 3 års ålder om inte det är absolut nödvändigt.

Spädbarns och barns tillväxt och utveckling ska noggrant övervakas vid långvarig kortikosteroidbehandling. Tillväxten kan hämmas hos barn som får långvarig, daglig behandling i delad dos med glukokortikoider och användning av en sådan regim bör begränsas till de mest akuta indikationerna. Med glukokortikoidbehandling varannan dag undviks eller minimeras vanligen denna biverkning.

Spädbarn och barn som får långvarig kortikosteroidbehandling löper särskild risk för förhöjt intrakraniellt tryck.

Höga doser av kortikosteroider kan orsaka pankreatit hos barn.

Hypertrofisk kardiomyopati kan utvecklas efter administrering av metylprednisolon till för tidigt födda barn, och därför ska lämplig diagnostisk utvärdering och övervakning av hjärtfunktion och hjärtstruktur utföras.

Information om hjälpämnen

Bensylalkohol

Solu-Medrol 125 mg innehåller inte bensylalkohol.

Solu-Medrol 500 mg och 1 g: varje 1 ml lösningsvätska innehåller 9 mg bensylalkohol, vilket motsvarar 9 mg/ml.

Det är viktigt att ta hänsyn till den totala mängden av bensylalkohol från alla källor, och stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion samt för gravida eller ammande kvinnor, på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Natrium

Solu-Medrol 125 mg innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Solu-Medrol 500 mg innehåller 58,3 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,92 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (RDI) (2 g natrium för vuxna).

Solu-Medrol 1 g innehåller 116,8 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,84 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (RDI) (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon är ett cytokrom P450 (CYP)-enzymsubstrat som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4-enzymet. CYP3A4 är det dominerande enzymet i den vanligaste CYP-underfamiljen i levern hos vuxna. Det katalyserar 6 β -hydroxylering av steroider, det viktiga första steget i metabolismen av både endogena och syntetiska kortikosteroider. Många andra föreningar är också substrat av CYP3A4, av vilka några (även andra läkemedel) har visat sig förändra metabolismen av glukokortikoider genom att inducera (uppreglera) eller hämma CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hämmare: Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar generellt leverclearance och ökar koncentrationen av CYP3A4-substratläkemedel, till exempel metylprednisolon, i plasma. Om även en CYP3A4-hämmare används kan metylprednisolondosen behöva justeras för att undvika steroidtoxicitet.

CYP3A4-inducerare: Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar generellt leverclearance, vilket leder till minskad koncentration av läkemedel som är CYP3A4-substrat i plasma. Samtidig administrering kan kräva en ökning av metylprednisolondosen för att uppnå önskat resultat.

CYP3A4-substrat: I närvaro av ett annat CYP3A4-substrat kan leverclearance av metylprednisolon påverkas, och dosen måste anpassas därefter. Det är möjligt att det blir mer sannolikt att biverkningar som är förknippade med ett av läkemedlen som används uppträder vid samtidig administrering.

Icke-CYP3A4-medierade effekter: Andra interaktioner och effekter som uppträder med metylprednisolon anges nedan i tabell 1.

Tabell 1

Tabell 1 innehåller en lista och beskrivningar av de vanligaste och/eller kliniskt viktiga läkemedelsinteraktionerna eller effekterna med metylprednisolon.

Tabell 1. Viktiga läkemedels- eller substansinteraktioner/effekter med metylprednisolon

Läkemedelsklass eller typ - läkemedel eller substans	Interaktion/effekt
Antibakteriella medel - isoniazid	CYP3A4-hämmare. Metylprednisolon har även en potentiell effekt som innebär ökad acetyleringshastighet och clearance av isoniazid.
Antibiotiska medel, antituberkulosmedel - Rifampin	CYP3A4-inducerare
Antikoagulantia (oralt)	Effekten av metylprednisolon på orala antikoagulantia varierar. Både ökade och minskade effekter av antikoagulantia har rapporterats när de administrerats samtidigt med kortikosteroider. Därför måste koagulationsvärden övervakas för att bibehålla den önskade antikoagulerande effekten.
Antikonvulsiva medel - karbamazepin	CYP3A4-inducerare (och substrat)
Antikonvulsiva medel - Fenobarbital - Fenytoin	CYP3A4-inducerare
Antikolinerga medel - Neuromuskulära blockerande medel	Kortikosteroider kan påverka effekten av antikolinerga medel. 1) En akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga doser kortikosteroider och antikolinerga medel, såsom neuromuskulära blockerande medel (mer information finns i avsnitt 4.4). 2) Antagonism av neuromuskulära blockerings effekter av pankuronium och vekuronium har rapporterats för patienter som tar kortikosteroider. Detta är en förväntad interaktion med alla kompetitiva neuromuskulära blockerande medel.
Antikolinesteraser	Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser vid myasthenia gravis.
Antidiabetika	Eftersom kortikosteroider kan öka blodsockernivån kan dosen av antidiabetika behöva justeras.
Antiemetika - Aprepitant - Fosaprepitant	CYP3A4-hämmare (och substrat)
Antifungala medel - Itrakonazol - Ketokonazol	CYP3A4-hämmare (och substrat)
Antivirala medel - HIV-proteashämmare	CYP3A4-hämmare (och substrat) 1) Proteashämmare, t.ex. indinavir och ritonavir, kan öka koncentrationen av kortikosteroider i plasma. 2) Kortikosteroider kan inducera metabolismen av HIV-proteashämmare vilket leder till minskade plasmakoncentrationer.
Aromatashämmare - Aminoglutetimid	Aminoglutetimidinducerad binjuresuppression kan förvärra endokrina förändringar orsakade av långvarig glukokortikoidbehandling.
Farmakokinetisk förstärkare Kobicistat	CYP3A4-hämmare
Kalciumkanalblockerare - Diltiazem	CYP3A4-hämmare (och substrat)
Preventivmedel (oralt) - Etinylestradiol/noretindron	CYP3A4-hämmare (och substrat)
Grapefruktjuice	CYP3A4-hämmare

Läkemedelsklass eller typ - läkemedel eller substans	Interaktion/effekt
Immunsuppressiva medel - Ciklosporin	CYP3A4-hämmare (och substrat) 1) Ömsesidig hämning av metabolism inträffar vid samtidig användning av ciklosporin och metylprednisolon, vilket kan öka plasmakoncentrationen av endera eller båda läkemedlen. Därför är det möjligt att det blir mer sannolikt att biverkningar som är förknippade med ett av läkemedlen som används uppträder vid samtidig administrering. 2) Konvulsioner har rapporterats vid samtidig användning av metylprednisolon och ciklosporin.
Immunsuppressiva medel - Cyklofosfamid - Takrolimus	CYP3A4-substrat
Antibakteriella makrolider - Klaritromycin - Erytromycin	CYP3A4-hämmare (och substrat)
Antibakteriella makrolider - Troleandomycin	CYP3A4-hämmare
NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska medel) - aspirin i höga doser (acetylsalicylsyra)	1) Det kan uppstå en ökad incidens av gastrointestinala blödningar och sår när kortikosteroider ges med NSAID-preparat. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av acetylsalicylsyra i höga doser, vilket kan leda till minskade salicylatnivåer i serum. Om behandlingen med metylprednisolon avbryts kan det leda till förhöjda salicylatnivåer i serum, vilket kan leda till en ökad risk för salicylattoxicitet.
Kaliumsänkande ämnen	När kortikosteroider administreras samtidigt med kaliumsänkande ämnen (t.ex. diuretika) ska patienterna övervakas noggrant beträffande utveckling av hypokalemi. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig användning av kortikosteroider och amfotericin B, xantiner eller beta2-agonister.

Inkompatibiliteter

För att undvika kompatibilitets- och stabilitetsproblem rekommenderas det att metylprednisolonnatriumsuccinat administreras separat från andra medel som administreras intravenöst, antingen som intravenös push, via en intravenös droppkammare, som intravenös (sekundär) s.k. ”piggy-back”-lösning, eller via infusionspump. Läkemedel som är fysiskt inkompatibla i lösning med metylprednisolonnatriumsuccinat innefattar allopurinolnatrium, doxapramhydroklorid, tigeicyclin, diltiazemhydroklorid, kalciumglukonat, vekuroniumbromid, rokuroniumbromid, cisatrakuriumbesylat, glykopyrrolat, propofol (mer information finns i avsnitt 6.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Kortikosteroider har visat sig försämra fertiliteten i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Djurstudier har visat att kortikosteroider, som administreras till dräktiga honor i stora doser, kan orsaka fostermissbildningar. Kortikosteroider verkar dock inte orsaka medfödda missbildningar när det ges till gravida kvinnor. Eftersom adekvata reproduktionsstudier på människa ännu inte har utförts med metylprednisolonnatriumsuccinat, bör detta läkemedel endast användas under graviditet efter en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet för modern och fostret.

Vissa kortikosteroider passerar placenta lätt. I en retrospektiv studie ökade incidensen av låg

födelsevikt hos spädbarn vars mödrar hade fått kortikosteroider. Hos människa verkar risken för låg födelsevikt vara dosrelaterad och kan minimeras genom att lägre kortikosteroiddoser administreras. Spädbarn, vars mödrar har fått höga kortikosteroiddoser under graviditeten, måste övervakas noggrant och utvärderas beträffande tecken på binjurebarksinsufficiens, även om binjurebarksinsufficiens verkar vara sällsynt hos spädbarn som har exponerats för kortikosteroider i livmodern.

Effekten av kortikosteroider på förlossning är inte känd.

Katarakt har observerats hos nyfödda, vars mödrar har fått långvarig kortikosteroidbehandling under graviditeten.

Bensylalkohol kan passera placenta (se avsnitt 4.4).

Amning

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjölk.

Kortikosteroider som utsöndras i bröstmjölk kan hämma tillväxten hos spädbarn som ammas och störa endogen produktion av glukokortikoider. Detta läkemedel ska endast användas under amning efter noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet för modern och spädbarnet.

Bensylalkohol

Solu-Medrol 500 mg och 1 g innehåller bensylalkohol som ett konserveringsmedel (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen systematisk studie av effekten av kortikosteroider på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Biverkningar som yrsel, svindel, synstörningar och trötthet kan uppstå efter behandling med kortikosteroider. Patienter som drabbas av detta bör inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

En sammanfattning av säkerhetsprofil

Enligt definitionen är en biverkning en negativ läkemedelsreaktion som är skadlig och oavsiktlig. Frekvensen av biverkningar nedan är inte känd (definierats av innehavaren för godkännande för försäljning för Solu-Medrol). Samtliga följande biverkningar i avsnitt 4.8 för Solu-Medrol har frekvenser som inte är kända. Överkänslighetsreaktioner mot läkemedlet kan inträffa i början av behandlingen. Allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska, kan också inträffa med kortikosteroidbehandling. Andra biverkningar, inklusive feokromocytomrelaterade konvulsioner, patologiska frakturer och ryggradskompressionsfrakturer, magsår med perforation eller blödning, senruptur, psykotisk eller affektiv störning, Cushings syndrom, nedsatt glukostolerans, steroidabstinenssyndrom, hypertoni, myopati, glaukom, katarakt, utslag, vätskeretention, magsmärta, illamående, huvudvärk och yrsel, kan inträffa.

Följande biverkningar har rapporterats vid följande kontraindikerade administreringsätt:
Intratekalt/epiduralt: araknoidit, funktionella mag-tarmsjukdomar/blåsdysfunktion, huvudvärk, meningit, parapares/paraplegi, anfall, sensorisk störning. Frekvensen för dessa biverkningar är inte känd.

Biverkningarna anges i tabell 2 nedan efter organsystem.

Tabell 2: Biverkningar

Organsystemklass	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
------------------	---

<i>Infektioner och infestationer</i>	Opportunistisk infektion, infektion, peritonit [#]
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Leukocytos
<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighet mot läkemedel, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
<i>Endokrina systemet</i>	Cushings syndrom, suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, steroidabstinenssyndrom
<i>Metabolism och nutrition</i>	Metabolisk acidos, natriumretention, vätskeretention, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, nedsatt glukostolerans, ökat behov av insulin (eller orala hypoglykemiska medel hos diabetiker), lipomatos, ökad aptit (vilket kan leda till viktökning)
<i>Psykiska störningar</i>	Affektiv störning (inklusive nedstämdhet, eufori, affektlabilitet, psykologiskt beroende, självmordstankar), psykotisk störning (inklusive mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni), psykisk störning, personlighetsförändring, förvirringstillstånd, ångest, humörsvängningar, onormalt beteende, insomni, lättretlighet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Epidural lipomatos, ökat intrakraniellt tryck (med papillödem [benign intrakraniell hypertension]), anfall, minnesförlust, kognitiv störning, yrsel, huvudvärk
<i>Ögon</i>	Korioretinopati, katarakt, glaukom, exoftalmus, dimsyn (se avsnitt 4.4)
<i>Öron och balansorgan</i>	Svindel
<i>Hjärtat</i>	Kongestiv hjärtsvikt (hos känsliga patienter), arytm
<i>Blodkärl</i>	Trombotiska händelser, hypertoni, hypotoni, rodnad
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Lungemboli, hicka
<i>Magtarmkanalen</i>	Magsår (med möjlig perforering och blödning), tarmperforation, magblödning, pankreatit, ulcerös esofagit, esofagit, utspänd buk, magsmärtor, diarré, dyspepsi, illamående
<i>Lever och gallvägar</i>	Hepatit [†] , förhöjda leverenzym (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT))
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Angioödem, hirsutism, petekier, ekkymos, hudatrofi, erytem, hyperhidros, hudbristningar, utslag, pruritus, urtikaria, akne, hypopigmentering av huden
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Muskelsvaghet, myalgi, myopati, muskelatrofi, osteoporos, osteonekros, patologisk fraktur, neuropatisk artropati, artralgi, hämmad tillväxt
<i>Njurar och urinvägar</i>	Feokromocytomattacker, som kan vara dödliga (se avsnitt 4.4.)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Oregelbunden menstruation
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Försämrad läkning, perifert ödem, trötthet, allmän sjukdomskänsla, reaktioner vid injektionsstället
<i>Undersökningar</i>	Ökat intraokulärt tryck, nedsatt kolhydrattolerans, minskat kalium i blodet, förhöjt kalcium i urinen, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjd blodurea, undertryckning av reaktioner på hudtester [*]
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	Ryggradskompressionsfrakturer, senruptur

^{*} Inte en MedDRA-föredragen term

[†] Hepatit har rapporterats vid intravenös administrering (se avsnitt 4.4).

[#] Peritonit kan vara det tecken eller symtom som primärt uppträder vid en störning i mag-tarmkanalen, t.ex. perforering,

obstruktion eller pankreatit (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns inga kliniska syndrom relaterade till akut överdosering av kortikosteroider. Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av kortikosteroider är sällsynta. I händelse av överdosering finns inget specifikt motgift tillgängligt, och stödjande och symtomatisk behandling ska ges. Metylprednisolon är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB04

Metylprednisolon är en potent antiinflammatorisk steroid. Dess antiinflammatoriska effekt är mer potent än den för prednisolon och orsakar mindre natrium- och vätskeretention än prednisolon.

Metylprednisolonnatriumsuccinat har samma metaboliska och antiinflammatoriska verkan som metylprednisolon. När de två ämnena ges parenteralt och i ekvimolära mängder har de likvärdig biologisk aktivitet. Den relativa potensen för metylprednisolonnatriumsuccinat jämfört med hydrokortisonnatriumsuccinat, angivet genom sänkning av eosinofilantal efter intravenös administrering, är minst fyra till ett. Det överensstämmer med den relativa potensen för oral metylprednisolon och hydrokortison.

Metylprednisolonnatriumsuccinat har undersökts avseende akuta ryggmärgsskador i två randomiserade dubbelblinda jämförande studier, National Acute Spinal Cord Injury Studies (NASCIS 2 och 3). Effekten av högdosbehandling med metylprednisolonnatriumsuccinat givet som initial bolus på 30 mg/kg intravenöst i 15 minuter, 45 minuter därefter följt av kontinuerlig infusion på 5,4 mg/kg/timme i 24 timmar, var signifikant på den neurologiska återhämtningen när det gavs till patienter inom 8 timmar från skadetillfället (NASCIS 2), och den motoriska återhämtningen var högre hos de patienter där behandling sattes in inom 3 till 8 timmar efter skadetillfället och som behandlades med samma regim i 48 timmar (NASCIS 3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för metylprednisolon är linjär, oberoende av administreringsätt.

Absorption

Efter en 40 mg intramuskulär dos av metylprednisolonnatriumsuccinat till fjorton friska frivilliga vuxna män uppnåddes den genomsnittliga maximala koncentrationen på 454 ng/ml vid 1 timme. Vid 12 timmar hade metylprednisolonkoncentrationen i plasma minskat till 31,9 ng/ml. Ingen metylprednisolon detekterades 18 timmar efter dosen. Den totala upptagningen av

metylprednisolonnatriumsuccinat konstaterades vara likvärdig med samma dos som administrerats intravenöst baserat på arean under tid-koncentrationskurvan (AUC).

Studieresultat visade att natriumsuccinatestern hos metylprednisolon konverteras snabbt och omfattande till den aktiva metylprednisolondelen oavsett administrerings sätt. Omfattningen av absorptionen av fritt metylprednisolon efter intravenös och intramuskulär administrering befanns vara likvärdig och signifikant större än efter administrering av oral lösning och orala metylprednisolontabletter. Eftersom omfattningen av metylprednisolon som absorberades efter intravenös och intramuskulär behandling var likvärdig, trots att en större mängd hemisuccinatester når den allmänna cirkulationen efter intravenös administrering, verkar det som om estern konverteras i vävnaden efter intramuskulär injektion med efterföljande absorption som fritt metylprednisolon.

Distribution

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

Metabolism

I människa metaboliseras metylprednisolon i levern till inaktiva metaboliter varav de största är 20 α -hydroximetylprednisolon och 20- β -hydroximetylprednisolon. Metabolism i levern äger huvudsakligen rum via CYP3A4. (För en lista med läkemedelsinteraktioner baserad på CYP3A4-medierad metabolism, se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Metylprednisolon, likt många CYP3A4-substrat, kan även vara ett substrat för p-glykoprotein (ett ABC-transportprotein), vilket kan påverka vävnadsdistribution och interaktioner med andra läkemedel.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering av total metylprednisolon ligger inom intervallet 1,6 till 5,2 timmar. Total clearance är cirka 5 till 6 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet identifierades inga oväntade risker. Den toxicitet som ses i studier med upprepad dosering är den som förväntas uppstå vid kontinuerlig exponering för exogena binjurebarkssteroider.

Karcinogenes:

Metylprednisolon har inte formellt utvärderats i karcinogenicitetsstudier på gnagare. Varierande resultat har erhållits med andra glukokortikoider som testats avseende karcinogenicitet i möss och råttor. Publicerade data tyder dock på att flera relaterade glukokortikoider, inklusive budesonid, prednisolon och triamcinolonacetonid, kan öka incidensen av levercellsadenom och -karcinom efter oral administrering i dricksvatten till hanråttor. Dessa tumörframkallande effekter uppträdde vid doser som var lägre än de typiska kliniska doserna baserat på mg/m².

Mutagenes:

Metylprednisolon har inte formellt utvärderats beträffande gentoxicitet. Metylprednisolonsulfonat, vars struktur liknar metylprednisolon, var dock inte mutagent med eller utan metabolisk aktivering i *Salmonella typhimurium* vid 250 till 2 000 μ g/platta, eller i ett genmutationstest med ovarialceller från kinesisk hamster vid 2 000 till 10 000 μ g/ml. Metylprednisolonsuleptanat inducerade inte reparationsrelaterad DNA-syntes i primära hepatocyter från råttor vid 5 till 1 000 μ g/ml. En granskning av publicerade data tyder dessutom på att prednisolonfarnesylat (PNF), vars struktur liknar metylprednisolon, inte var mutagent med eller utan metabolisk aktivering i stammar av *Salmonella typhimurium* och *Escherichia coli* vid 312 till 5 000 μ g/platta. I en fibroblastcellinje från kinesisk

hamster producerade PNF en svag ökning av incidensen av strukturella kromosomavvikelser med metabolisk aktivering vid den högsta testade koncentrationen på 1 500 µg/ml.

Reproduktionstoxicitet:

Kortikosteroider har visat sig reducera fertiliteten vid administrering till råttor. Hanrättor administrerades kortikosteron i doser om 0, 10 och 25 mg/kg/dygn via subkutan injektion, en gång per dag i 6 veckor, och parade sig med obehandlade honor. Den höga dosen reducerades till 20 mg/kg/dygn efter dag 15. En minskning av parningspluggar observerades vilket kan ha varit en följd av minskad vikt på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster minskade.

Kortikosteroider har visats vara teratogena i många arter när de ges i doser som är likvärdiga doser som ges till människa. I reproduktionsstudier med djur har glukokortikoider som metylprednisolon visats inducera en ökning av incidensen av missbildningar (kluven gom, missbildningar av skelettet), embryofetal dödlighet (t.ex. ökning av resorptioner) och hämmad tillväxt i livmodern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumfosfat, natriumhydroxid.

Vätska:

125 mg: vatten för injektionsvätskor

500 mg: vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol (E 1519)

1 g: vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol (E 1519)

6.2 Inkompatibiliteter

Den intravenösa kompatibiliteten och stabiliteten för lösningar med enbart metylprednisolonnatriumsuccinat och med andra läkemedel i intravenösa blandningar beror på blandningens pH-värde, koncentration, tid, temperatur och lösligheten för metylprednisolon. För att undvika kompatibilitets- och stabilitetsproblem rekommenderas det att, där det är möjligt, Solu-Medrol (metylprednisolonnatriumsuccinat) administreras separat från andra läkemedel (mer information finns i avsnitt 4.5).

6.3 Hållbarhet

125 mg: 2 år.

500 mg och 1 g: 5 år.

Färdigberedd lösning har kemisk och fysikalisk stabilitet i 12 timmar vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

125 mg Act-O-Vial: Förvaras vid högst 25 °C.

500 mg och 1 g: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

125 mg + 2 ml vätska (Act-O-Vial tillverkad av glas)

500 mg + 7,8 ml vätska, 1 g + 15,6 ml vätska (glasflaska)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning för intravenös infusion: Kombinera först det sterila Solu-Medrol-pulvret för lösning

(metylprednisolonatriumsuccinat) och vätskan, enligt beskrivningen ovan. Behandlingen kan inledas genom administrering av Solu-Medrol intravenöst i minst 5 minuter (t.ex. doser upp till 250 mg) eller i minst 30 minuter (doser som överskrider 250 mg). Efterföljande doser kan administreras på samma sätt. Om det är önskvärt kan läkemedlet administreras som en spädning, genom att blanda den beredda lösningen med en 5 % glukoslösning, koksaltlösning eller glukos 5 % i 0,45 % eller 0,9 % natriumkloridlösning. Förvara den utspädda lösningen vid 20 °C till 25 °C och använd den inom 3 timmar eller förvara den utspädda lösningen vid 2 °C till 8 °C och använd den inom 24 timmar.

Act-O-Vial:

1. Tryck på plastaktivatorn så att lösningen (vatten för injektionsvätskor) rinner ned i den nedre delen av flaskan.
2. Vänd försiktigt på flaskan så att Solu-Medrol blir upplöst.
3. Ta bort plastskyddet från proppen.
4. Torka av proppens yta med ett bakteriedödande medel.
5. För in nålen rakt genom mitten av proppen så att nålens spets syns på andra sidan. Vänd flaskan upp och ned och dra in läkemedelsdosen i sprutan.

125 mg: Beredda lösningar är avsedda för engångsbruk.

I den utsträckning som förpackningen tillåter det ska parenterala beredningar kontrolleras visuellt före administrering beträffande eventuella partiklar och färgförändringar.

Beredningen ska inte användas efter utgångsdatum. Ej använd produkt 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

125 mg: 6397
500 mg: 35906
1 g: 35907

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.5.1972
Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.10.2024