

1. LÄKEMEDLETS NAMN

MEDROL 4 mg tablett
MEDROL 16 mg tablett
MEDROL 32 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 4 mg, 16 mg eller 32 mg metylprednisolon.

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat, sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Beskrivning av produkten

4 mg-tablett: Vit, halvt konvex, elliptisk tablett, kryssformad skåra på ena sidan och märkt med ”Medrol 4” på andra sidan. Storlek 7,8 x 5,6 mm.

16 mg-tablett: Vit, konvex, elliptisk tablett, kryssformad skåra på ena sidan och märkt med ”Medrol 16” på andra sidan. Storlek 10,1 x 7,2 mm.

32 mg tablett: Vit, oval tablett, kryssformad skåra med ”Upjohn 176” på ena sidan. Storlek 12,2 x 8,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sjukdomstillstånd som svarar på kortikoidbehandling:

Endokrinologiska sjukdomar (t.ex. primär och sekundär binjurebarksinsufficiens); *reumatiska sjukdomar; kollagena sjukdomar* (t.ex. LED); *dermatologiska sjukdomar; allergiska tillstånd* (t.ex. astma och överkänslighetsreaktioner); *oftalmologiska sjukdomar; gastrointestinala sjukdomar* (t.ex. ulcerös kolit); *respiratoriska sjukdomar; blodsjukdomar; neoplasmer* (t.ex. leukemier, lymfom med debut i vuxen ålder, akut leukemi hos barn); *ödem; neurologiska sjukdomar* (t.ex. akuta exacerbationsfaser vid multipel skleros); *ödem orsakad av hjärntumör; organtransplantation* (immunsuppression i samband med njurtransplantation).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den initiala dosen är 4-48 mg dagligen beroende på vilken sjukdom som behandlas. Höga doser kan vara kliniskt indicerade vid behandling av t.ex. cerebralt ödem (200–1 000 mg/dag), vid cytostatikabehandling (100 mg/dag), i samband med organtransplantation (högst 7 mg/kg/dag) samt vid multipel skleros. Under den akuta exacerbationsfasen vid multipel skleros har perorala doser metylprednisolon på 500 mg/dag i 5 dagar eller 1 000 mg/dag i 3 dagar visat sig ge effekt. Långtidsbehandling ska inte avbrytas plötsligt utan dosen ska minskas gradvis. Underhållsdosen ska justeras till lägsta möjliga dos vid vilken klinisk respons kan ses och upprätthållas. Det bör betonas att den dos som krävs varierar och ska ställas in individuellt beroende på vilken sjukdom som behandlas och på patientens respons.

Behandling varannan dag: Vid behandling varannan dag ska den vanliga dagsdosen kortikoid fördubblas och administreras varannan morgon. Syftet med detta administreringsätt är att ge patienter som behöver långtidsbehandling med läkemedel den gynnsamma effekten av kortikosteroider samtidigt som man

minimerar vissa biverkningar, såsom hypofys-binjure-suppression, Cushings syndrom, kortikoidutsättningssymtom och tillväxthämning hos barn.

Medrol 4 mg/21 tabletter: Vid exempelvis behandling av akuta exacerbationer av astma och reumatoid artrit rekommenderas att läkemedlet tas en gång dagligen enligt följande doseringsschema, som finns angivet på förpackningen: 6 tabletter dag 1, 5 tabletter dag 2, 4 tabletter dag 3, 3 tabletter dag 4, 2 tabletter dag 5 och 1 tablett dag 6.

4.3 Kontraindikationer

Medrol tabletter är kontraindicerade till patienter som har:

- systemiska svampinfektioner
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kortikosteroider kan öka infektionskänsligheten och maskera symtom på inflammation. Nya infektioner kan tillkomma under behandlingen. Kortikosteroider kan försämra patientens immunförsvar och försvåra upptäckt av infektioner. Infektion med en patogen (virus, bakterier, svamp, protozoer eller mask) någonstans i kroppen kan ha samband med användning av enbart kortikosteroider eller användning i kombination med andra immunsuppressiva medel som påverkar cellulär och humoral immunitet eller neutrofilernas funktion. Infektionerna kan vara lindriga, men kan även vara allvarliga och till och med dödliga. Vid höga kortikosteroiddoser ökar frekvensen av inflammatoriska komplikationer.

Personer som behandlas med 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 vacciner som innehåller levande eller levande men försvagade patogener är kontraindicerad hos patienter som får höga immunsuppressiva doser av kortikosteroider. Till dessa patienter kan vacciner som innehåller avdödade eller inaktiverade patogener ges, men responsen på dessa vacciner kan vara lägre. Angivna vaccinationsrutiner kan användas till patienter som får icke-immunsuppressiva doser kortikosteroider.

Vid aktiv tuberkulos ska kortikosteroider endast ges till patienter med fulminant eller disseminerad tuberkulos som får kortikoiden samtidigt med lämpligt tuberkulosläkemedel. Om kortikosteroider är indicerade till patienter med latent tuberkulos eller med positiv tuberkulinreaktion krävs noggrann övervakning eftersom sjukdomen kan reaktiveras. Under längre tids behandling med kortikosteroider ska dessa patienter få kemoprofylax.

Kaposi sarkom har rapporterats hos patienter som behandlas med kortikosteroider. Utsättning av kortikosteroider kan leda till klinisk remission.

Kortikosteroidernas roll vid septisk chock har varit kontroversiell. Tidiga studier visar på både gynnsamma och skadliga effekter. Tillskott av kortikosteroider har på senare tid föreslagits som en positiv åtgärd hos patienter med etablerad septisk chock och binjurebarksvikt. Rutinanvändning vid septisk chock rekommenderas dock inte. Kortvarig behandling med höga doser kortikosteroider fick inte stöd i en systematisk granskning. Emellertid tyder metaanalyser och en granskning på att längre kurer (5–11 dygn) med låga doser kortikosteroider kan minska dödligheten, särskilt hos patienter med vasopressorberoende septisk chock.

Immunsystemet

Allergiska reaktioner (t.ex. angioödem) kan förekomma.

Eftersom hudreaktioner och anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har inträffat hos en del patienter som fått kortikosteroider ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas före administreringen, i synnerhet om patienten har

en läkemedelsallergi i anamnesen. Allvarliga överkänslighetsreaktioner vid användning av systemiska kortikosteroider är mycket sällsynta.

Detta läkemedel innehåller laktos från komjölk. Försiktighet ska iakttas för patienter med känd eller misstänkt överkänslighet mot komjölk eller andra mejeriprodukter eftersom det kan innehålla spårämnen av mjölkprotein.

Endokrina systemet

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-binjureaxeln (HPA) (sekundär binjurebarksinsufficiens). Graden och varaktigheten av denna binjurebarksinsufficiens varierar mellan olika patienter och är beroende av dos, frekvens, administreringstidpunkt samt duration för glukokortikoidbehandlingen. Denna effekt kan minskas genom behandling varannan dag (se avsnitt 4.2).

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

Läkemedelsutlöst binjurebarksinsufficiens kan minimeras genom gradvis dosminskning. Denna typ av relativ insufficiens kan kvarstå i flera månader efter utsättning av behandlingen. Vid eventuella stressituationer under denna period ska hormonbehandlingen därför sättas in på nytt.

Ett "steroidabstinenssyndrom", till synes utan samband med binjurebarksinsufficiens, kan också följa efter abrupt utsättning av glukokortikoider. Syndromet omfattar symtom som aptitlöshet, illamående, kräkning, letargi, huvudvärk, feber, ledvärk, flagnande hud, myalgi, viktminskning och/eller hypotoni. Dessa effekter tros vara orsakade av den plötsliga förändringen i glukokortikoidkoncentrationen snarare än av låga kortikosteroidnivåer.

Eftersom glukokortikoider kan framkalla eller förvärra Cushings syndrom ska de undvikas hos patienter med Cushings sjukdom.

Kortikosteroider har förstärkt effekt hos patienter med hypotyreoos.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, däribland metylprednisolon, kan öka blodglukosvärdet, förvärra befintlig diabetes och öka risken för diabetes mellitus hos patienter som långtidsbehandlas med kortikosteroider.

Psykiska störningar

Psykiska störningar som eufori, insomni, humörsvängningar, personlighetsförändringar, svår depression eller tydligt psykotiska symtom kan förekomma vid användning av kortikosteroider. Hos emotionellt instabila personer eller personer med psykotiska tendenser kan tillståndet förvärras under kortikosteroidbehandlingen.

Potentiellt svåra psykiska biverkningar kan förekomma vid behandling med systemiska steroider (se avsnitt 4.8). Symtomen uppstår ofta inom några dagar eller veckor efter behandlingsstarten. De flesta reaktioner går tillbaka efter dosreduktion eller utsättning, men särskild behandling kan vara nödvändig. Psykiska effekter har rapporterats efter utsättning av kortikosteroider. Frekvensen är inte känd. Patienter/vårdare ska uppmanas att söka läkare om psykiska symtom utvecklas hos en patient, särskilt vid misstänkt depression eller självmordstankar. Patienter/vårdare ska vara uppmärksamma på eventuella psykiska effekter som kan förekomma antingen under eller omedelbart efter nedtrappning av dosen eller utsättning av systemiska steroider.

Centrala och perifera nervsystemet

Kortikosteroider måste användas med försiktighet till patienter med krampsjukdomar.

Kortikosteroider måste användas med försiktighet till patienter med myasthenia gravis (se även information om myopati i avsnittet om "Muskuloskeletala systemet").

Även om kontrollerade kliniska prövningar har visat att kortikosteroider är effektiva när det gäller att påskynda resolution av en akut exacerbation av multipel skleros, har de inte visat att kortikosteroider påverkar sjukdomens slutliga utfall eller dess naturliga förlopp. Studier har dock visat att det krävs relativt höga doser kortikosteroider för att ge signifikanta effekter (se avsnitt 4.2).

Rapporter om epidural lipomatos hos patienter som tar kortikosteroider har förekommit, oftast vid långtidsanvändning med höga doser.

Ögon

Synstörningar kan förekomma vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient får symtom som dimsyn eller andra synstörningar ska remiss till oftalmolog övervägas för utredning av möjliga orsaker, vilka kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider. Central serös korioretinopati kan leda till näthinneavlossning.

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 synnerverna. Sekundära svamp- och virusinfektioner i ögat kan också vara vanligare hos patienter som får glukokortikoider.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med okulär herpes simplex på grund av risk för perforation av hornhinnan.

Hjärtat

Biverkningar av glukokortikoider på hjärtkärlsystemet, såsom dyslipidemi och hypertoni, kan predisponera patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer till ytterligare kardiovaskulär påverkan om höga doser används under lång tid. Kortikosteroider ska därför användas med omdöme till dessa patienter och åtgärder för riskmodifiering och extra övervakning av hjärtat ska övervägas vid behov.

Vid kongestiv hjärtsvikt ska systemiska kortikosteroider användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt.

Blodkär

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

Kortikosteroider måste användas med försiktighet till patienter med hypertoni.

Magtarmkanalen

Höga doser av kortikosteroider kan orsaka akut pankreatit.

Det finns ingen allmän konsensus om huruvida kortikosteroider i sig kan orsaka peptiska sår under behandlingen, men glukokortikoider kan maskera symtomen på peptiskt sår varför perforation eller blödning kan inträffa utan större smärta. Glukokortikoider kan maskera peritonit och andra tecken och symtom vid gastrointestinala sjukdomar såsom perforation, obstruktion och pankreatit. Risken för gastrointestinala sår är högre om behandlingen kombineras med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med ospecifik ulcerös kolit, divertikulit, nya intestinala anastomoser, eller aktivt eller latent peptiskt sår om det finns en överhängande risk för perforering, abscess eller annan pyogen infektion.

Lever och gallvägar

Sjukdomar i lever och gallvägar har rapporterats i sällsynta fall, oftast reversibla efter utsättning av behandlingen. Därför krävs lämplig monitorering.

Muskuloskeletala systemet

Akut myopati har rapporterats vid användning av höga doser kortikosteroider, oftast hos patienter med rubbningar i den neuromuskulära transmissionen (t.ex. myasthenia gravis) eller hos patienter som samtidigt behandlas med antikolinergika såsom neuromuskulära blockerare (t.ex. pankuronium). Sådan akut myopati är generaliserad, kan omfatta ögon- och andningsmuskler och kan leda till tetrapares. Förhöjt kreatinkinase kan förekomma. Klinisk förbättring eller återhämtning efter utsättning av kortikosteroider kan ta veckor till år.

Osteoporos är en vanlig men ofta förbisedd biverkning vid långtidsanvändning av glukokortikoider i höga doser.

Njurar och urinvägar

Försiktighet krävs för patienter med systemisk skleros eftersom en ökad incidens renal kris vid sklerodermi har observerats med kortikosteroider, däribland metylprednisolon.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet till patienter med njurinsufficiens.

Undersökningar

Medelhöga och höga doser hydrokortison eller kortison kan orsaka högt blodtryck, salt- och vätskeretention och ökad kaliumutsöndring. Dessa effekter inträffar mer sällan med syntetiska derivat, förutom när dessa används i höga doser. Saltrestriktion och kaliumtillskott kan bli nödvändigt. Alla kortikosteroider ökar kalciumutsöndringen.

Skador och förgiftningar

Systemiska kortikosteroider ska inte användas för behandling av traumatiska hjärnskador.

I en multicenterstudie påvisades högre mortalitet 2 veckor samt 6 månader efter skadorna hos patienter som fick metylprednisolonnatriumsuccinat än hos patienter som fick placebo. Något orsakssamband med behandling med metylprednisolonnatriumsuccinat har inte fastställts.

Övriga försiktighetsåtgärder

Komplikationerna av behandling med glukokortikoider är beroende av dos och behandlingsduration. En nytta/riskbedömning ska göras i varje enskilt fall vad avser dos och behandlingsduration och om daglig eller intermitterande behandling ska användas.

Lägsta möjliga kortikosteroiddos som kontrollerar sjukdomen ska användas och när en dosreduktion är möjlig ska denna ske gradvis.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive kobicistatinnehållande läkemedel, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan överväger den högre risken för biverkningar av systemiska kortikosteroider, i vilket fall patienterna ska övervakas avseende biverkningar av systemiska kortikosteroider, se avsnitt 4.5.

Acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska medel ska användas med försiktighet vid kortikosteroidbehandling.

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska endast administreras till patienter med misstänkt eller konstaterat feokromocytom efter noggrann nytta/riskbedömning.

Pediatrik population

Tillväxten och utvecklingen hos spädbarn och barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider ska observeras noga.

Tillväxten kan hämmas hos barn som behandlas dagligen under längre tid med uppdelade doser glukokortikoider. En sådan behandlingsregim ska begränsas till de svåraste fallen. Genom behandling varannan dag kan denna biverkning i regel undvikas eller minimeras (se avsnitt 4.2).

Spädbarn och barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider löper särskild risk att drabbas av förhöjt intrakraniellt tryck.

Höga doser kortikosteroider kan orsaka pankreatit hos barn.

Medrol tabletter innehåller *laktosmonohydrat* (4 mg-tablett: 80 mg; 16 mg-tablett: 159 mg; 32 mg-tablett: 318 mg). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Medrol tabletter innehåller även *sackaros*. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon är substrat till cytokrom P450-enzym (CYP) och metaboliseras främst av enzym CYP3A4. CYP3A4 är det dominerande enzymet i de vanligaste CYP-underfamiljerna i levern hos vuxna. Det katalyserar 6 β -hydroxylering av steroider, det viktigaste fas I-steget i metabolismen för både endogena och syntetiska kortikosteroider. Många andra föreningar är också substrat till CYP3A4, av vilka några (även andra läkemedel) har visat sig förändra glukokortikoidmetabolismen genom induktion (uppreglning) eller hämning av CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hämmare - Läkemedel som hämmar CYP3A4 minskar generellt leverclearance och ökar plasmakoncentrationen av läkemedel som är CYP3A4-substrat, till exempel metylprednisolon. I närvaro av en CYP3A4-hämmare kan dosen metylprednisolon behöva titreras för att undvika steroidtoxicitet.

CYP3A4-inducerare - Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar generellt leverclearance, vilket leder till lägre plasmakoncentration av läkemedel som är substrat till CYP3A4. Vid samtidig administrering kan metylprednisolondosen behöva ökas för att önskat resultat ska uppnås.

CYP3A4-substrat - Vid samtidig behandling med ett annat CYP3A4-substrat kan leverclearance av metylprednisolon påverkas, vilket kan kräva dosjustering. Det är möjligt att biverkningar associerade med enbart det ena läkemedlet inträffar med större sannolikhet vid samtidig administrering.

Ej-CYP3A4-medierade effekter - Andra interaktioner och effekter av metylprednisolon beskrivs i tabell 1 nedan.

Error! Reference source not found. är en förteckning och beskrivning av de vanligaste och/eller kliniskt viktigaste läkemedelsinteraktionerna eller effekterna av metylprednisolon.

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

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller substans	Interaktion/effekt
Antibakteriella medel -isoniazid	CYP3A4-hämmare. Dessutom kan metylprednisolon potentiellt öka acetyleringshastighet och clearance av isoniazid.
Antibiotika, tuberkulosläkemedel - rifampicin	CYP3A4-inducerare
Antikoagulantia (orala)	Metylprednisolons effekt på orala antikoagulantia varierar. Det finns rapporter om såväl förstärkt som försvagad effekt av

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller substans	Interaktion/effekt
	antikoagulantia som ges samtidigt med kortikosteroider. Koagulationsindex ska därför övervakas för att önskad antikoagulerande effekt ska bibehållas.
Antikonvulsiva - karbamazepin	CYP3A4-inducerare (och substrat)
Antikonvulsiva - fenobarbital - fenytoin	CYP3A4-inducerare
Antikolinergika - neuromuskulära blockerare	Kortikosteroider kan påverka effekten av antikolinergika. 1) Akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga doser kortikosteroider och antikolinergika, såsom neuromuskulära blockerare (se avsnitt 4.4 Muskuloskeletala systemet). 2) Antagonism mot den neuromuskulärt blockerande effekten av pankuronium och vekuronium har rapporterats hos patienter som använder kortikosteroider. Denna interaktion kan förväntas med alla kompetitiva neuromuskulära blockerare.
Antikolinesteraser	Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser hos patienter med myasthenia gravis.
Antidiabetika	Eftersom kortikosteroider kan öka blodglukosvärdena kan justering av antidiabetika vara nödvändig.
Antiemetika - aprepitant - fosaprepitant	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Antimykotika - itraconazol - ketokonazol	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Antivirala medel - hiv-proteashämmare	CYP3A4-hämmare (och -substrat) 1) Proteashämmare, t.ex. indinavir och ritonavir, kan höja kortikosteroidkoncentrationen i plasma. 2) Kortikosteroider kan öka metabolismen av hiv-proteashämmare, vilket leder till minskade plasmakoncentrationer.
Farmakokinetisk förstärkare - kobicistat	CYP3A4-hämmare
Aromatashämmare - aminoglutetimid	Aminoglutetimid-inducerad binjurebarkssuppression kan förvärra endokrina förändringar orsakade av långtidsbehandling med glukokortikoider.
Kalciumkanalblockerare - diltiazem	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Preventivmedel (tablett) - etinylestradiol/ noretindron	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
- grapefruktjuice	CYP3A4-hämmare
Immunsuppressiva - cyklosporin	CYP3A4-hämmare (och -substrat) 1) Vid samtidig användning av cyklosporin och metylprednisolon sker en ömsesidig hämning av metabolismen, vilket kan öka plasmakoncentrationen av det ena eller båda läkemedlen. Det är därför möjligt att biverkningar associerade med enbart det ena läkemedlet inträffar med större sannolikhet vid samtidig administrering.

Läkemedelsklass eller -typ - läkemedel eller substans	Interaktion/effekt
	2) Krampanfall har rapporterats vid samtidig användning av metylprednisolon och cyklosporin.
Immunsuppressiva - cyklofosamid - takrolimus	CYP3A4-substrat
Antibakteriella makrolider - klaritromycin - erytromycin	CYP3A4-hämmare (och -substrat)
Antibakteriella makrolider - troleandomycin	CYP3A4-hämmare
NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) - acetylsalicylsyra i höga doser (aspirin)	1) Incidensen av gastrointestinal blödning och ulceration kan vara högre när kortikosteroider ges tillsammans med NSAID. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av högdos-acetylsalicylsyra, vilket kan leda till lägre salicylatkoncentration i serum. Utsättning av metylprednisolon kan leda till högre salicylatkoncentration i serum, vilket kan leda till ökad risk för toxiska verkningar av salicylat.
Kaliumsänkande medel	Om kortikosteroider ges samtidigt med kaliumsänkande medel (såsom diuretika) ska patienten observeras noga avseende hypokalemi. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig användning av kortikosteroider och amfotericin B, xantiner och beta-2-agonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

En del djurstudier har visat att kortikosteroider som ges till dräktiga honor i höga doser kan öka risken för fostermissbildningar. Kortikosteroider verkar dock inte orsaka medfödda missbildningar när de ges till gravida kvinnor.

Efter det inte har utförts några adekvata reproduktionsstudier på människa med metylprednisolon, ska detta läkemedel endast användas under graviditet efter noggrann utvärdering av nytta/riskförhållandet för modern och fostret.

En del kortikosteroider passerar placenta lätt. I en retrospektiv studie fann man en ökad incidens av låg födelsevikt hos barn vars moder använde kortikosteroider. Hos människa förefaller risken för låg födelsevikt vara dosrelaterad och kan minimeras genom att lägre kortikosteroiddoser används. Spädbarn till mödrar som fått högre doser kortikosteroider under graviditeten måste övervakas noga och utvärderas avseende tecken på binjurebarksinsufficiens, även om neonatal binjurebarksinsufficiens verkar vara sällsynt hos spädbarn som exponerats för kortikosteroider *in utero*.

Kortikosteroider har ingen känd effekt vid förlossning.

Katarakt har observerats hos spädbarn vars moder långtidsbehandlats med kortikosteroider under graviditeten.

Amning

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk. Kortikosteroider i bröstmjölken kan hämma tillväxten och störa den endogena produktionen av glukokortikoid hos spädbarn som ammas. Detta läkemedel ska endast användas under amning efter noggrann utvärdering av nytta/risikförhållandet för modern och spädbarnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det har inte gjorts någon systematisk utvärdering av effekten av kortikosteroider på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som yrsel, svindel, synstörningar och trötthet är möjliga efter behandling med kortikosteroider. Patienter med sådana biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar redovisas i tabell 3 indelade efter organsystem. Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd.

Organsystem	Biverkningar Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Opportunistiska infektioner, infektion, peritonit [†]
Blodet och lymfsystemet	Leukocytos
Immunsystemet	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet	Cushingoida symtom, hypofysinsufficiens, steroidutsättningssyndrom
Metabolism och nutrition	Metabol acidos, natriumretention, vätskeretention, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, försämrad glukostolerans, ökat behov av insulin (eller orala hypoglykemiska medel för diabetiker), lipomatos, ökad aptit (vilket kan leda till viktökning)
Psykiska störningar	Affektiva störningar (såsom nedstämdhet, eufori, affektlabilitet, psykiskt beroende, självmordstankar), psykotiska sjukdomar (såsom mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni), psykotiskt beteende, psykiska sjukdomar, personlighetsförändring, förvirring, oro/ångest, humörsvängningar, onormalt beteende, insomni och irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Epidural lipomatos, ökat intrakraniellt tryck (med papillödem [benign intrakraniell hypertension]), krampanfall, amnesi, kognitiv sjukdom, yrsel, huvudvärk
Ögon	Korioretinopati, katarakt, glaukom, exoftalmus, dimsyn (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan	Vertigo
Hjärtat	Kongestiv hjärtsvikt (känsliga patienter)
Blodkärl	Trombotiska händelser, hypertoni, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Lungemboli, hicka
Magtarmkanalen	Peptiskt sår (med risk för perforation och blödning), intestinal perforation, gastrisk blödning, pankreatit, ulcerös esofagit, esofagit, utspänd buk, buksmärter, diarré, dyspepsi, illamående
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzym (t.ex. förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT))
Hud och subkutan vävnad	Angioödem, hirsutism, petekier, ekkymos, hudatrofi, erytem, hyperhidros, striae, utslag, klåda, urtikaria, akne
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet, myalgi, myopati, muskelatrofi, osteoporos, osteonekros, patologisk fraktur, neuropatisk artropati, artralgi, tillväxthämning
Njurar och urinvägar	Feokromocytomrelaterad kris, kan vara dödlig (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbunden menstruation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Försämrad sårhäkning, perifert ödem, trötthet, sjukdomskänsla
Undersökningar	Förhöjt intraokulärt tryck, nedsatt kolhydrattolerans, minskat blodkalium, ökat urinkalcium, ökat alkaliskt fosfat i blodet, ökat blodurea, försvagade reaktioner på hudtest*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Kompressionsfraktur i ryggrad, senruptur

*Ej MedDRA-rekommenderad term

[†]Peritonit kan vara det främsta tecknet eller symtomet på gastrointestinal sjukdom som perforation, obstruktion eller pankreatit (se avsnitt 4.4).

Reumatiker kan drabbas av utsättningssyndrom när behandlingen avbryts.

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

00034 FIMEA

4.9 Överdoseriing

Akut överdosering av kortikosteroider leder inte till något kliniskt syndrom. Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av kortikosteroider är sällsynta. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering. Behandlingen är stödjande och symtomatisk. Metylprednisolon kan elimineras genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB04

Metylprednisolon är en potent antiinflammatorisk steroid. Det har en kraftigare antiinflammatorisk effekt än prednisolon och mindre tendens att orsaka natrium- och vätskeretention. I jämförelse med hydrokortison är metylprednisolons relativa styrka cirka fyra gånger högre.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för metylprednisolon är linjär och oberoende av administreringsväg.

Absorption

Metylprednisolon absorberas snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås cirka 1,5–2,3 timmar efter perorala doser till friska vuxna personer.

Den absoluta tillgängligheten för metylprednisolon hos friska försökspersoner är oftast hög (82 % till 89 %) efter peroral administrering.

Distribution

Metylprednisolon distribueras i stor utsträckning i vävnaderna, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjölks. Skenbar distributionsvolym är cirka 1,4 l/kg. Plasmaproteinbindningsgraden för metylprednisolon hos människa är cirka 77 %.

Den biologiska effekten (hypofyssonpression) varar cirka 1,5 dygn, vilket anses vara kort tid.

Metabolism

Hos människa metaboliseras metylprednisolon till inaktiva metaboliter i levern. De viktigaste är 20- α -hydroximetylprednisolon och 20- β -hydroximetylprednisolon. Metabolismen i levern sker främst via CYP3A4-enzymet. Se avsnitt 4.5 för en förteckning över läkemedelsinteraktioner baserad på CYP3A4-medierad metabolism.

Metylprednisolon kan, i likhet med många CYP3A4-substrat, även vara substrat till ABC-bäraren p-glykoprotein, ett transportprotein, och påverka distribution av och interaktion med andra läkemedel.

Eliminering

Genomsnittlig halveringstid i elimineringsfasen för totalt metylprednisolon ligger mellan 1,8 och 5,2 timmar. Total clearance är cirka 5 till 6 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den icke-kliniska databasen, i kombination med belägg från kliniska studier och biverkningar under övervakningen efter godkännandet för försäljning, ger stöd för metylprednisolontabletternas säkerhet som potenta antiinflammatoriska medel vid korttidsbehandling av inflammatoriska sjukdomar.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet som utförts på mus, råtta, kanin och hund med intravenös, intraperitoneal, subkutan, intramuskulär och peroral administrering, visar inte några oväntade risker för människa. De toxiska verkningar som förekommit i studier av upprepad dosering är de som förväntas vid kontinuerlig exponering för exogena binjurebarkssteroider.

Karcinogen potential

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt i karcinogenicitetsstudier på gnagare. Varierande resultat har erhållits med andra glukokortikosteroider som testats avseende karcinogenicitet hos mus och råtta. Publicerade data tyder dock på att flera liknande glukokortikoider som budesonid, prednisolon och triamcinolonacetonid kan öka incidensen av hepatocellulära adenom och karcinom efter peroral administrering till hanråttor via dricksvattnet. Dessa tumorigena effekter inträffade vid doser som låg under de normala kliniska doserna angivna i mg/m².

Mutagen potential

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt avseende gentoxicitet. Dock var inte metylprednisolonsulfonat, som strukturellt liknar metylprednisolon, mutagent med eller utan metabol aktivering hos *Salmonella typhimurium* vid 250 till 2 000 µg/platta, eller i en genmutationsanalys på däggdjursceller där man använde ovarieceller från kinesisk hamster och doser från 2 000 till 10 000 µg/ml. Metylprednisolonsuleptanat inducerade inte reparationsrelaterad DNA-syntes i primära hepatocyter från råttor vid 5 till 1 000 µg/ml. Dessutom visar en granskning av publicerade data att prednisolonfarnesylat (PNF), som strukturellt liknar metylprednisolon, inte var mutagent med eller utan metabol aktivering i stammar av *Salmonella typhimurium* eller *Escherichia coli* vid 312 till 5 000 µg/platta. I fibroblastceller från kinesisk hamster orsakade PNF en lätt ökning av incidensen av strukturella kromosomavvikelser med metabol aktivering vid den högsta koncentration som testades, 1 500 µg/ml.

Reproduktionstoxicitet

Kortikosteroider har visat sig försämra fertiliteten när det gavs till råttor. Hanråttor fick kortikosteron i doser om 0, 10 och 25 mg/kg/dygn via subkutan injektion en gång dagligen i 6 veckor, och parade sig sedan med obehandlade honråttor. Efter dag 15 minskades den höga dosen till 20 mg/kg/dygn. Färre parningspluggar observerades, vilket kan ha varit sekundärt till minskad vikt på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster var lägre.

Kortikosteroider har visat sig ha teratogena effekter hos många djurarter när de ges i doser motsvarande dosen till människan. I reproduktionsstudier på djur har glukokortikoider visat sig öka incidensen av missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar), embryofetal dödlighet (dvs. ökat antal resorptioner) och intrauterin tillväxthämning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Sackaros

Majsstärkelse

Kalciumstearat

Paraffin, flytande (endast 16 mg- och 32 mg-tabletter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 mg och 16 mg: 3 år.

32 mg: 5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

4 mg och 16 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

32 mg: Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 mg-tablett: PVC-blistert: 21 tabletter. HDPE-burk med barnskyddande lock: 30 och 100 tabletter.

16 mg-tablett: HDPE-burk med barnskyddande lock: 50 tabletter.

32 mg-tablett: Glasbehållare: 20 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet får inte användas efter utgångsdatum.

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

4 mg-tablett: 4493

16 mg-tablett: 7363

32 mg-tablett: 9288

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

4 mg-tablett

Datum för det första godkännandet: 8.2.1967

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

16 mg-tablett

Datum för det första godkännandet: 29.12.1976

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

32 mg-tablett

Datum för det första godkännandet: 11.6.1986

Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.7.2020