

 18. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Methylprednisolone ”Orion”, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28707

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Methylprednisolone ”Orion”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Methylprednisolone ”Orion” 4 mg tabletter

Én tablet indeholder 4 mg methylprednisolon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: én tablet indeholder 67 mg lactose (som monohydrat).

Methylprednisolone ”Orion” 16 mg tabletter

Én tablet indeholder 16 mg methylprednisolon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: én tablet indeholder 124 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tablet.

 4 mg: hvid eller næsten hvid, rund, flad, tablet med skrå kanter og delekærv, Ø 7 mm.

 16 mg: hvid eller næsten hvid, rund, flad, tablet med skrå kanter og delekærv, Ø 9 mm, kode ORN 346.

 Tabletterne kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Tilstande der kræver systemisk behandling med glukokortikoider, især autoimmune sygdomme:

* inflammatoriske og systemiske reumatiske sygdomme (f.eks. rheumatoid arthritis, juvenil kronisk arthritis, spondylitis ankylopoietica)
* kollagen sygdom (f.eks. systemisk *lupus erythematus*, systemisk dermatomyositis)
* allergiske tilstande/stadier (f.eks. overfølsomhedsreaktioner over for lægemidler, serumsyge, allergisk kontaktdermatitis, anafylaktisk shock, astma)
* lungesygdomme (pulmonal sarkoidose)
* sænkning af det cerebrale tryk (f.eks. cerebralt ødem i forbindelse med neoplasmer)
* afstødningsreaktion efter transplantation
* visse dermatologiske sygdomme (f.eks. *pemphigus vulgaris*)
* hæmatologiske sygdomme (f.eks. idiopatisk trombocytopenisk purpura, autoimmun hæmolytisk anæmi)
* neoplastiske sygdomme (f.eks. leukæmi, malignt lymfom)
* leversygdomme (f.eks. autoimmun hepatitis)
* neurologiske sygdomme (f.eks. multipel sklerose, *myasthenia gravis*)
* oftalmologiske sygdomme (f.eks. uveitis, optisk neuritis)
* nyresygdomme (f.eks. glomerulonefritis)
* samt gastrointestinale sygdomme (f.eks. colitis ulcerosa, Morbus Crohn).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

 Den initiale dosis bestemmes ud fra sygdommen og dens sværhedsgrad og er sædvanligvis 4-48 mg/dag. Det kan dog være nødvendigt at anvende højere doser ved alvorlige akutte tilfælde. Det anbefales, at dosis tages om morgenen, hvis patienten kan behandles med én enkelt dosis dagligt. I langtidsbehandling bør den laveste effektive dosis anvendes, eventuelt med administration hver anden morgen. Risikoen for bivirkninger øges betydeligt, hvis dosis overstiger 6 mg/dag. Lavere doser anbefales til børn.

Dosisanvisningerne nedenfor er de anbefalede daglige doseringsvejledninger for initiering af behandling:

Systemisk reumatisk sygdom: 4-16 mg

Kollagen sygdom: 20-100 mg

Allergiske tilstande: 12-48 mg

Lungesygdomme: maksimalt 64 mg

Afstødningsreaktioner efter transplantation: maksimalt 7 mg/kg/dag

Leversygdomme: 16–48 mg

Dermatologiske sygdomme: 80–360 mg

Hæmatologiske sygdomme: 16–100 mg

Neurologiske sygdomme: maksimalt 200 mg

Cerebralt ødem i forbindelse med neoplasmer: 24–100 mg

Øjensygdomme: 12–40 mg

Neoplastiske sygdomme: 16–100 mg

Nyresygdomme: 32–48 mg

Gastrointestinale sygdomme: maksimalt 60 mg

Langtidsbehandling med glukokortikoider skal seponeres gradvist over en periode på flere uger, for at undgå glukokortikoide seponeringssymptomer. Administration hver anden dag nedsætter risikoen for binyrebarkinsufficiens og for seponeringssymptomer i forbindelse med ophør af behandlingen.

Langtidsbehandling med systemiske glukokortikoider medfører binyrebarkinsufficiens, som kan vedvare i måneder efter ophør af behandlingen. Dosis af methylprednisolon bør derfor øges eller der bør om nødvendigt gives andre glukokortikoider i stressende situationer, f.eks. i forbindelse med traumer, sygdom og operation (se pkt. 4.8).

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Systemiske infektioner medmindre der bruges specifik anti-infektionsbehandling.
* Systemisk svampeinfektion.
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
* Administration af levende eller levende, svækkede vacciner er kontraindiceret hos patienter, der får immunsupprimerende doser af kortikosteroider.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 **Immunsupprimerende virkninger/øget modtagelighed over for infektioner**

Kortikosteroider kan øge modtageligheden over for infektioner og maskere tegn på infektioner, og nye infektioner kan forekomme under behandlingen. Kortikosteroider kan nedsætte patientens modstandskraft, og det kan vanskeliggøre identifikation afinfektionen. Patogene infektioner, herunder virus, bakterie, svamp, protozoer eller orme i kroppen, kan være forbundet med brug af kortikosteroider alene eller i kombination med andre immunsuppresive lægemidler, der påvirker cellulær immunitet, humoral immunitet eller den neutrofile aktivitet. Disse infektioner kan være milde, men også alvorlige og til tider dødelige. Ved øget dosis af kortikosteroider blev de inflammatoriske komplikationer øget.

Patienter, der får immunsupprimerende lægemidler, er mere modtagelige over for infektioner end raske personer. Skoldkopper og mæslinger kan f.eks. blive mere alvorlig og endda fatal hos ikke-immuniserede børn og voksne i behandling med kortikosteroider.

Tilsvarende tilrådes ekstrem forsigtighed ved anvendelse af kortikosteroider til patienter med kendt eller formodet parasitinfektion, f.eks. *Strongyloides* (nematode)-infektion. Hos disse patienter kan immunsuppression forårsaget af kortikosteroider føre til en suprainfektion med Strongyloides samt spredning af infektionen, hvilket er forbundet med ekstensiv migration af larverne. Dette kan ofte resultere i svær enterocolitis og potentielt dødelig gramnegativ sepsis.

Kortikosteroiders rolle ved septisk shock er kontroversiel, og tidligere studier har vist både fordelagtige og skadelige virkninger. Nyere studier tyder på, at supplerende kortikosteroidbehandling kan være en fordel for patienter med påvist septisk shock, som samtidig har binyrebarkinsufficiens.

Rutinemæssig brug af kortikosteroider ved septisk shock anbefales dog ikke. En systematisk undersøgelse understøttede ikke anvendelse af en kortvarig, højdosis kortikosteroidbehandling. Meta-analysen og undersøgelsen tyder dog på, at en længere behandling (5-11 dage), med lavdosis kortikosteroid kan reducere dødeligheden.

Administration af levende eller levende, svækkede vacciner er kontraindiceret hos patienter, der får immunsupprimerende doser af kortikosteroider. Disse patienter kan få dræbte eller inaktiverede vacciner, men virkningen af vaccinen kan dog være nedsat. En indiceret immuniseringsprocedure kan udføres hos patienter, der får non-immunsupprimerende doser af kortikosteroider.

Ved aktiv tuberkulose bør kortikosteroidbehandling begrænses til tilfælde af fulminant eller dissemineret tuberkulose eller til patienter, som får kortikosteroider samtidig med en passende tuberkulosebehandling. Hvis kortikosteroider er indiceret til patienter med latent tuberkulose eller tuberkulinreaktive patienter, skal disse observeres nøje, da genopblussen af sygdommen kan forekomme. Ved længerevarende kortikosteroidbehandling bør patienterne modtage profylaktisk kemoterapi.

Kaposis sarkom kan forekomme hos patienter, som får behandling med kortikosteroider.

Seponering af kortikosteroid kan give klinisk bedring.

**Immunsystemet**

Der kan forekomme allergiske reaktioner (f.eks. angioødem). De nødvendige forholdsregler skal, grundet sjældne tilfælde af hudreaktioner og anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner hos patienter behandlet med kortikosteroider, tages før administration af kortikosteroider, især hvis patienten har lægemiddelallergi i anamnesen.

**Blod og lymfoidt væv**

Der bør udvises forsigtighed, når acetylsalicylsyre og non-steroide antiinflammatoriske analgetika anvendes sammen med kortikosteroider.

**Det endokrine system**

Langtidsbehandling med farmakologiske doser af kortikosteroider kan føre til suppression af hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen (sekundær binyrebarkinsufficiens). Graden og varigheden af binyrebarkinsufficiens er forskellig blandt patienter og afhænger af dosis, frekvens, administrationstid og varighed af glukokortikoidbehandlingen. Dosering hver anden dag kan mindske denne bivirkning.

Akut binyrebarkinsufficiens med dødeligt udfald kan forekomme ved hurtig seponering af glukokortikoider.

Lægemiddelinduceret binyrebarkinsufficiens kan mindskes ved gradvis nedtrapning af behandlingen. Denne relative insufficiens kan vare ved i måneder efter seponering af behandlingen. Hormonbehandlingen bør derfor genoptages, hvis der opstår stress hos patienten i denne periode. Salt og/eller et mineralokortikoid bør administreres samtidig, da mineralokortikoidsekretionen kan være nedsat.

Hos patienter i kortikosteroidbehandling, som er udsat for usædvanlig stress, er øget dosis af hurtigvirkende kortikosteroid før, under og efter en stressende situation indiceret.

Det steroidrelaterede ”withdrawal-syndrom”, der tilsyneladende ikke er relateret til binyrebarkinsufficiens, kan forekomme ved pludselig seponering af glukokortikoider. Symptomer på dette syndrom kan være anoreksi, kvalme, opkastning, letargi, hovedpine, feber, artralgi, deskvamation, myalgi, vægttab og/eller hypotension. Disse virkninger menes at skyldes ændringer i glukokortikoidkoncentrationerne og ikke lav koncentration af kortikosteroider i blodet.

Da kortikosteroider kan medføre eller forværre Cushings syndrom, bør kortikosteroider undgås hos patienter med Cushings sygdom.

Kortikosteroidvirkningen øges hos patienter, der lider af hypothyroidisme.

Der kan forekomme thyrotoksisk periodisk paralyse (TPP) hos patienter med hyperthyroidisme og med methylprednisolon-induceret hypokaliæmi. TPP skal overvejes hos patienter i behandling med methylprednisolon, som udviser tegn eller symptomer på muskelsvækkelse, især hos patienter med hyperthyroidisme. Ved mistanke om TPP skal niveauet af kalium i blodet straks overvåges, og der skal iværksættes passende behandling for at sikre, at niveauet af kalium i blodet vender tilbage til normalen.

**Metabolisme og ernæring**

Kortikosteroider, herunder methylprednisolon, kan øge blodglucosekoncentrationen, forværre diabetes og disponere patienter, som får langvarig behandling med kortikosteroider, for diabetes.

**Mave-tarm-kanalen**

Evidensen for en sammenhæng mellem anvendelse af kortikosteroider og udvikling af peptisk ulceration er ikke entydig. Behandling med glukokortikosteroider kan dog maskere symptomer på peptisk ulceration, så perforation eller hæmorrhagi kan opstå uden væsentlig smerte. Behandling med glukokortikosteroider kan også maskere peritonitis eller andre tegn eller symptomer forbundet med gastrointestinale lidelser som f.eks. perforation, forstoppelse eller pancreatitis.

Der er en øget risiko for udvikling af mavesår i kombination med NSAID’er.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med uspecifik ulcerativ colitis, diverticulitis, nylig intestinal anastomose, eller aktiv eller latent peptisk ulceration, hvis der er risiko for perforation, absces eller andre pyogene infektioner.

Høje doser af kortikosteroid kan medføre akut pancreatitis.

**Lever og galdeveje**

Det er nødvendigt at være særlig opmærksom når man overvejer at bruge systemiske kortikosteroider til patienter med leversvigt eller cirrose. Der er en øget virkning af kortikosteroider hos patienter med cirrose. Det er nødvendigt at overvåge patienten regelmæssigt.

Sygdomme i lever og galdeveje er sjældent rapporteret og de fleste tilfælde er reversible efter seponering af behandlingen. Hensigtsmæssig overvågning er derfor nødvendig.

**Psykiske forstyrrelser**

Psykiske forstyrrelser kan forekomme efter kortikosteroidbehandling, lige fra eufori, insomni, humørsvingninger, personlighedsændringer og alvorlig depression til direkte psykotisk manifestation. Eksisterende emotionel ustabilitet eller psykotiske tendenser kan forværres af kortikosteroider.

Systemiske kortikosterioder kan føre til potentielt alvorlige psykiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). Symptomerne opstår typisk inden for få dage eller uger efter behandlingsstart. De fleste reaktioner forsvinder efter enten dosisreduktion eller seponering, selvom specifik behandling kan være nødvendig. Psykiske forstyrrelser er blevet rapporteret efter seponering af kortikosteroider, men frekvensen er ikke kendt. Patienter omsorgsgivere bør søge medicinsk vejledning, hvis patienten får psykiske forstyrrelser, især ved mistanke om depression eller selvmordstanker. Patienter og/eller deres plejepersonale skal være opmærksomme på de potentielle psykiatriske virkninger, som kan opstå ved reduktion af kortikosteroiddosen eller lige efter ophør af behandlingen.

Det er især nødvendigt, at være opmærksom når man overvejer at bruge systemiske kortikosteroider til patienter som har eller har haft eller hvor deres førstegradsslægtninge har eller har haft alvorlige affektive lidelser. Disse inkluderer depressive eller maniodepressive lidelser eller tidligere steroidpsykose.

Det er nødvendigt med regelmæssig overvågning af patienter som har eller har haft alvorlige affektive lidelser (især tidligere steroidpsykose).

**Nervesystemet**

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af kortikosteroider til patienter med krampeanfald.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med myasthenia gravis (se også information om myopati i afsnittet Knogler og muskler).

Selvom kontrollerede kliniske studier har vist, at kortikosteroider er effektive med hensyn til at fremskynde bedring i perioder med akut forværring af multipel sklerose, viser de ikke, at kortikosteroider påvirker det endelige udfald eller sygdommens naturlige udvikling. Studierne viser, at kortikosteroider skal anvendes i relativt høje doser for at have en signifikant virkning.

Der er rapporteret om epidural lipomatose hos patienter, som tager kortikosteroider, typisk ved langtidsbrug af høje doser.

**Øjne**

Det er nødvendigt med hyppig monitorering af patienterne, når man overvejer at bruge systemiske kortikosteroider til patienter med glaukom (eller med glaukom i familien) og okulær herpes simplex, da der er frygt for perforation af cornea.

Langtidsbrug af kortikosteroider kan medføre subkapsulær katarakt og nukleær katarakt (specielt hos børn), eksopthalmus eller øget intraokulært tryk, som kan føre til glaucom med risiko for skade på den optiske nerve.

Forekomsten af sekundær svampeinfektion og okulær infektion på grund af virus kan øges hos patienter der får glukokortikoider.

Behandling med kortikosteroider er blevet forbundet med central serøs chorioretinopati, som kan medføre retinaløsning.

Synsforstyrrelse

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn og andre synsforstyrrelser bør det overvejes, at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

**Hjertet og det vaskulære system**

Glukokortikoider kan forårsage kardiovaskulære bivirkninger som dyslipidæmi og hypertension. Derfor kan høje glukokortikoiddoser og langvarig behandling også prædisponere patienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer for andre kardiovaskulære bivirkninger. Derfor bør kortikosteroider anvendes med forsigtighed til disse patienter, der bør være særlig opmærksomhed på risikofaktorer, og hjertefunktionen bør monitoreres, hvis det er nødvendigt. Lave doser og doser administreret hver 2. dag kan reducere incidensen af komplikationer ved kortikosteroidbehandlingen.

Systemiske kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed og kun, hvis det er strengt nødvendigt, hos patienter med hjerteinsufficiens. Regelmæssig patientovervågning er nødvendig for patienter med kongestivt hjertesvigt eller nyligt myokardieinfarkt (myokardieruptur er blevet rapporteret).

Man skal være forsigtig med patienter som modtager kardioaktive stoffer som f.eks. digoxin, på grund af steroidinduceret elektrolytforstyrrelse/kaliumtab (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret trombose, herunder venøs tromboemboli, ved brug af kortikosteroider. Kortikosteroider bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter som har eller som er disponerede for tromboemboliske lidelser.

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af kortikosteroider hos patienter med hypertension.

**Knogler og muskler**

Akut myopati er set ved brug af høje doser kortikosteroid (se pkt. 4.8) oftest hos patienter med lidelser i den neuromuskulære transmission (f.eks. myasthenia gravis) eller hos patienter, som får samtidig behandling med antikolinergika som f.eks. neuromuskulære blokkere (f.eks. pancuronium). Denne akutte myopati er universel, kan omfatte øjen- og respirationsmuskler og kan resultere i kvadriparese. Forhøjet kreatinkinase kan forekomme. Klinisk bedring eller helbredelse efter seponering af kortikosteroider kan tage uger til år.

Osteoporose er en almindelig, men sjældent anerkendt, bivirkning forbundet med et langtidsbrug af store doser glukokortikoider.

**Nyrer og urinveje**

Sklerodermisk nyrekrise

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med systemisk sklerose, da der er observeret en øget forekomst af (muligvis fatal) sklerodermisk nyrekrise med hypertension og nedsat urinudskillelse i forbindelse med kortikosteroider, herunder methylprednisolon. Blodtrykket og nyrefunktionen (S-kreatinin) bør således kontrolleres regelmæssigt. Hvis der er formodning om en nyrekrise, skal blodtrykket kontrolleres nøje.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med nyreinsufficiens, men dosisjustering er ikke nødvendig. Methylprednisolon kan fjernes via hæmodialyse (se yderligere information se pkt. 5.2).

**Undersøgelser**

Middel og høje doser af kortikosteroider kan fremkalde forhøjet blodtryk, salt- og væskeretention samt øget udskillelse af kalium. Sandsynligheden for dette er mindre ved de syntetiske derivater, dog ikke når der anvendes høje doser. Saltfattig og kaliumrig diæt kan overvejes. Alle kortikosteroider øger calciumudskillelsen.

**Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer**

Systemiske kortikosteroider er ikke indiceret til, og bør derfor ikke bruges til at behandle traumatisk hjerneskade. Et multicenterstudie viste en øget mortalitet 2 uger og 6 måneder efter skaden, hos patienter som fik methylprednisolon sammenlignet med placebo. En kausal sammenhæng med methylprednisolonbehandling er ikke fastlagt.

**Andre advarsler**

Komplikationer til glukokortikoidbehandlingen afhænger af dosens størrelse og behandlingens varighed. Risk/benefit skal derfor vurderes individuelt for den enkelte patient i forhold til dosis og behandlingsvarighed, samt om dosis skal gives dagligt eller intermitterende.

Der skal anvendes den lavest mulige kortikosteroiddosis, som kan kontrollere patientens tilstand. Når dosisreduktion er mulig, skal det ske gradvist.

Samtidig administration af methylprednisolon og fluorquinoloner øger risikoen for seneruptur, især hos ældre patienter.

Der er rapporteret fæokromocytom krise, herunder fatale tilfælde, efter anvendelse af systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider bør kun administreres til patienter med formodet eller konstateret fæokromocytom efter en nøje risk/benefit vurdering.

Ældre patienter

De almindelige bivirkninger af systemiske kortikosteroider kan være forbundet med mere seriøse konsekvenser for ældre, især osteoporose, en øget risiko for væskeretention, som potentielt kan medføre hypertension, hypokaliæmi, diabetes, modtagelighed overfor infektion og fortynding af huden. Tæt klinisk overvågning er nødvendig for at undgå livstruende reaktioner.

Pædiatrisk population

Vækst og udvikling hos nyfødte og spædbørn, som får langvarig kortikosteriodbehandling, bør følges nøje. Væksten kan standse hos børn, som får langvarig daglig glukokortikoidbehandling i opdelte doser. Denne behandling bør derfor begrænses til særligt akutte tilfælde. Dosering hver anden dag kan sædvanligvis forhindre eller minimere denne bivirkning.

Spædbørn og børn, der får længerevarende behandling, er i særlig risiko for forhøjet intrakranielt tryk.

Høje doser kortikosteroider kan medføre pankreatitis hos børn.

Hypertrofisk kardiomyopati kan udvikles efter administration af methylprednisolon hos for tidligt fødte spædbørn, derfor bør passende diagnostisk evaluering og monitorering af hjertefunktion og -struktur udføres.

Hjælpestoffer

Methylprednisolone ”Orion” indeholder lactose (som monohydrat). Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Methylprednisolon er et cytokrom P450-enzymsubstrat, som hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4-enzymet. CYP3A4 er det dominerende enzym af den mest udbredte CYP-subfamilie i leveren hos voksne mennesker. Det katalyserer 6-beta-hydroxylering af steroider og er det essentielle og indledende trin i metabolismen af både endogene og syntetiske kortikosteroider. Mange andre stoffer er også CYP3A4-substrater, og nogle af disse har (ligesom andre lægemidler) vist sig at kunne ændre glukokortikoidmetabolismen ved at inducere eller hæmme CYP3A4-enzymet.

**CYP3A4-hæmmere:** Aktive substanser, der hæmmer CYP3A4-aktiviteten, nedsætter generelt clearance i leveren og øger blodkoncentrationen for CYP3A4-substrat-lægemidler, herunder methylprednisolon. Når patienten får en anden CYP3A4-hæmmer, bør methylprednisolon derfor dosistitreres for at undgå steroidtoksicitet.

Samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige produkter, forventes at øge risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid bivirkninger, hvorved disse patienterne bør monitoreres for systemiske kortikosteroid bivirkninger.

Aktive substanser, der tilhører denne gruppe, er f.eks. erythromycin, clarithromycin, troleandomycin, ketoconazol, itraconazol, isoniazid, diltiazem, mibefradil, aprepitant, fosaprepitant, hiv-proteasehæmmere (f.eks. indinavir og ritonavir), ciclosporin og ethinylestradiol/norethisteron. Grapefrugtsaft er også en CYP3A4-hæmmer.

**CYP3A4-inducere:** Aktive substanser, der inducerer CYP3A4-aktiviteten, øger generelt clearance i leveren, som medfører en nedsat plasmakoncentration af CYP3A4-substrater. Ved samtidig administration af CYP3A4-inducere kan det være nødvendigt med en øget dosis af methylprednisolon for at opnå det ønskede resultat.

Aktive substanser, der tilhører denne gruppe, er f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, primidon og phenytoin.

**CYP3A4-substrater:** Når patienten også får et andet CYP3A4-substrat, kan clearance af methylprednisolon i leveren enten hæmmes eller induceres, og dosis skal justeres herefter. Det er muligt, at sandsynligheden for bivirkninger, der er relateret til et af stofferne alene, kan øges ved samtidig anvendelse.

Samtidig administration af methylprednisolon og tacrolimus kan resultere i nedsat tacrolimuskoncentration.

Samtidig anvendelse af ciclosporin og methylprednisolon hæmmer hinandens metabolisme, hvilket kan medføre en stigning i plasmakoncentrationerne af et af stofferne eller begge stoffer. Derfor kan der være større sandsynlighed for bivirkninger, som forekommer ved monoterapi med disse stoffer, ved samtidig anvendelse. Der er indberetninger om konvulsioner ved samtidig anvendelse af methylprednisolon og ciclosporin.

Kortikosteroider kan øge metabolismen af hiv-proteasehæmmere og dermed reducere plasmakoncentrationen af dem.

Methylprednisolon kan have en virkning på acetyleringshastigheden og clearance af isoniazid.

**Andre virkninger end CYP3A4-medierede virkninger:** Andre interaktioner og virkninger i forbindelse med anvendelse af methylprednisolon er anført nedenfor i tabel 1.

**Tabel 1. Vigtige andre interaktioner/virkninger ved samtidig anvendelse af methylprednisolon og andre stoffer**

|  |  |
| --- | --- |
| **Lægemiddelklasse eller -type*** **lægemiddel eller andet stof**
 | **Interaktion/virkning** |
|  |  |
| Antibakteriel* fluorquinoloner
 | Samtidig administration af fluorquinoloner og glukokortikosteroider øger risikoen for seneruptur, især hos ældre patienter. |
|  |  |
| Antikoagulantia (oral) | Methylprednisolons virkning på orale antikoagulantia er varierende. Der er set øget såvel som nedsat virkning af antikoagulantia ved samtidig administration af antikoagulantia og kortikosteroider. Koagulationsværdierne bør derfor monitoreres for at bibeholde den ønskede antikoagulerende virkning. |
|  |  |
| Antikolinergika* neuromuskulær blokker
 | Kortikosteroider kan ændre virkningen af antikoagulantia.1) Akut myopati er rapporteret i forbindelse med samtidig brug af højdosis af kortikosteroider og antikolinergika, herunder neuromuskulære blokkere (se pkt. 4.4, Knogler og muskler).2) Antagonismen af den neuromuskulære transmission af pancuronium og vecuronium er set hos patienter, der tager kortikosteroider. Denne interaktion kan forventes med alle kompetitive neuromuskulære blokkere, der anvendes samtidig. |
|  |  |
| Anticholinesteraser | Steroider kan reducere virkningen af anticholinesteraser i *myasthenia gravis*. |
|  |  |
| Antidiabetika | Da kortikosteroider kan øge blodsukkerkoncentrationerne, kan dosisjustering af antidiabetika være nødvendig. |
|  |  |
| Aromatasehæmmere* aminoglutethimid
 | Aminoglutetimid-induceret binyrebarksuppression kan forværre endokrine ændringer, der skyldes længerevarende behandling med glukokortikoider. |
|  |  |
| Immunsuppressiva | Methylprednisolon har additiv immunsuppressiv virkning, når det anvendes samtidig med andre immunsuppressiva, hvilket kan øge både de terapeutiske virkninger og bivirkningerne. |
|  |  |
| Non-steroide antiinflammatoriske analgetika (NSAID'er)* Aspirin (acetylsalicylsyre) i høje doser
 | 1) Samtidig anvendelse af kortikosteroider og anti-inflammatoriske analgetika kan øge risikoen for gastrointestinale blødning og ulceration.2) Methylprednisolon kan øge clearance af højdosis-acetylsalicylsyre. Stigningen i salicylatkoncentrationerne i serum efter seponering af methylprednisolon kan føre til salicylattoksicitet. |
|  |  |
| Kaliumdepleterende lægemidler | Når kortikosteroider anvendes sammen med kaliumdepleterende lægemidler (f.eks. diuretika, amphotericin B, laksantia), skal patienterne overvåges tæt for udvikling af hypokaliæmi. Der er også en øget risiko for hypokaliæmi ved samtidig brug af kortikosteroider og xantener eller beta‑2‑agonister. |

Andre

Langtidsbehandling med glukokortikoider kan svække somatotropins virkning.

Perikon øger methylpredniolons clearance og reducerer halveringstiden og nedsætter derved den glukokortikoide virkning.

Kortikosteroider antagoniserer den hypotensive effekt af alle antihypertensiva.

Der er en øget risiko for hypokaliæmi når kortikosteroider gives sammen med hjerteglycosider.

Virkningen af kortikosteroider kan være mindsket 3-4 dage efter mifepriston.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Før dette lægemiddel gives til gravide eller ammende kvinder, eller kvinder i den fødedygtige alder, skal de potentielle fordele ved kortikosteroider afvejes i forhold til risikoen for bivirkninger hos moderen eller fosteret.

Graviditet

Methylprednisolon bør kun anvendes under graviditet i kritiske tilfælde, da studier med mennesker ikke kan fastslå sikkerheden af produktet under graviditet.

Visse kortikosteroider passerer hurtigt placenta. Et retrospektivt studie viste en øget forekomst af lav fødselsvægt hos spædbørn født af mødre, der havde fået kortikosteroider. Spædbørn, født af mødre, der har fået høje doser af kortikosteroider under graviditeten, skal observeres nøje og evalueres for tegn på nedsat binyrebarkfunktion, selvom det synes at være sjældent forekommende.

Der er ingen erfaring med anvendelse af kortikosteroider under fødsler.

Katarakt er set hos spædbørn født af mødre, som har været i længerevarende behandling med kortikosteroider under graviditeten.

Amning

Kortikosteroider udskilles i modermælken i små mængder.

Kortikosteroider, der udskilles i modermælken, kan hypotetisk hæmme væksten og forstyrre den endogene glukokortikoidproduktion hos ammede spædbørn, men sådan et tilfælde er aldrig blevet beskrevet indtil nu. Da der ikke er udført tilstrækkelige reproduktionsstudier med kortikosteroider på mennesker, bør kortikosteroider kun anvendes til ammende mødre, hvis fordelen ved behandlingen vurderes som større end risikoen for barnet.

Fertilitet

Kortikosteroider har vist sig at forringe fertiliteten i dyrestudier. Behandling med kortikosteroider kan nedsætte sædkvaliteten og medføre amenorré.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Kortikosteroiders virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner er ikke undersøgt systematisk. Bivirkninger som svimmelhed, vertigo, synsforstyrrelser og træthed kan forekomme efter behandling med kortikosteroider. Hvis patienten oplever disse bivirkninger, må denne ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 Bivirkningerne i tabel 2 er anført efter systemorganklasse og hyppighed: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2: Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| ***Infektioner og parasitære sygdomme*** | *Almindelig* | Infektion (se pkt. 4.4) |
| *Ikke kendt* | Opportunistisk infektion (se pkt. 4.4) |
| ***Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)*** | *Ikke kendt* | Tumorlysesyndrom, Kaposi’s sarkom |
| ***Blod og lymfesystem*** | *Ikke kendt* | Leukocytose |
| ***Immunsystemet*** | *Ikke kendt* | Overfølsomhedsreaktioner over for lægemidler (inkl. anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner med eller uden kredsløbskollaps, hjertestop, bronkospasme)  |
| ***Det endokrine system*** | *Almindelig* | Hæmning af kroppens egen ACTH- og kortisolsekretion (ved langvarig behandling), Cushing-lignende tilstand  |
|  | *Ikke kendt* | Hypopituitarisme, steroidseponeringssyndrom  |
| ***Metabolisme og ernæring*** | *Almindelig* | Natriumretention, væskeretention |
|  | *Ikke kendt* | Hæmmet glukosetolerance, hypokalæmisk alkalose, dyslipidæmi, metabolisk acidose, forhøjet insulinbehov (eller orale hypoglykæmiske midler hos diabetespatienter), negativ nitrogenbalance (på grund af proteinkatabolisme), øget carbamid i blodet, øget appetit (som kan føre til vægtøgning), lipomatose, epidural lipomatose |
| ***Psykiske forstyrrelser\**** | *Almindelig* | Nedtrykthed, eufori |
|  | *Ikke kendt* | Humørændringer, psykisk afhængighed, selvmordstanker, psykotiske forstyrrelser (inkl. mani, vrangforestillinger, hallucinationer og skizofreni eller forværring af skizofreni), konfusion, mental forstyrrelse, angst, personlighedsændring, unormal adfærd, insomni, irritabilitet |
| ***Nervesystemet*** | *Ikke kendt* | Øget intrakranielt tryk (med papilødem (benign stigning i intrakranielt tryk)), konvulsioner, amnesi, kognitive forstyrrelser, svimmelhed, hovedpine |
| ***Øjne*** | *Almindelig* | Katarakt |
|  | *Ikke kendt* | Chorioretinopati, exophthalmus, glaukom, sløret syn (se også pkt. 4.4), fortynding af hornhinde, skleral fortynding |
| ***Øre og labyrint*** | *Ikke kendt* | Vertigo |
| ***Hjerte*** | *Ikke kendt* | Hjerteinsufficiens (hos modtagelige patienter), hjertearytmi, myokardieruptur efter myokardieinfarkt |
| ***Vaskulære sygdomme*** | *Almindelig* | Hypertension |
|  | *Ikke kendt* | Trombotiske hændelser, hypotension, arteriel emboli  |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** | *Ikke kendt* | Hikke, pulmonær emboli |
| ***Mave-tarm-kanalen*** | *Almindelig* | Ulcus pepticum (med risiko for perforation og blødning) |
|  | *Ikke kendt* | Gastrisk blødning, intestinal perforation, pancreatitis, peritonitis (se pkt. 4.4), ulcerativ øsofagitis, øofagitis, abdominalsmerter, abdominal distension, diarré, dyspepsi, kvalme |
| ***Lever og galdeveje*** | *Ikke kendt* | Forhøjede leverenzymertal (forhøjede værdier for alanin-aminotransaminase (ALAT), aspartat-aminotransaminase (ASAT) og basisk fosfatase |
| ***Hud og subkutane væv*** | *Almindelig* | Perifert ødem, blå mærker, hudatrofi, akne |
|  | *Ikke kendt* | Angioødem, petekkier, telangiektasi, striae, hypopigmentering eller hyperpigmentering af hud, hirsutisme, hududslæt, erytema, pruritus, urticaria, hyperhidrose |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** | *Almindelig* | Væksthæmning (hos børn), osteoporose, muskelsvaghed |
|  | *Ikke kendt* | Knoglenekrose, patologiske frakturer, muskelatrofi, akut myopati, neuropatisk artropati, artralgi, myalgi |
| ***Det reproduktive system og mammae*** | *Ikke kendt* | Uregelmæssig menstruation  |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** | *Almindelig* | Nedsat sårheling |
|  | *Ikke kendt* | Træthed, utilpashed |
| ***Undersøgelser*** | *Almindelig* | Nedsat kaliumniveau i blodet |
|  | *Ikke kendt* | Øget intraokulært tryk, nedsat kulhydrattolerance, forhøjet calciumniveau i urinen, supprimerede hudtestreaktioner |
| ***Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer*** | *Ikke kendt* | Seneruptur (især akillessenen), spinal kompressionsfraktur (vertebrale kompressionsfrakturer) |

\* De mest almindelige bivirkninger hos børn var humørsvingninger, unormal adfærd, insomni, irritabilitet.

Enkeltstående tilfælde af såkaldt ”post-steroid panniculitis” er rapporteret i forbindelse med seponering af behandling. Ifølge de rapporterede tilfælde forsvinder de røde, faste, brændende subkutane knuder, der opstår omkring to uger efter seponering af behandling, spontant.

Øget koagulationstendens og hyperlipidæmi samt øget risiko for aterosklerose og vaskulitis kan også forekomme under behandling med kortikosteroider. Behandling med kortikosteroider kan nedsætte sædkvaliteten og kan medføre amenorré.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Akut overdosering med kortikosteroider medfører ikke noget klinisk syndrom. Der er sjældent indberetninger om akut toksicitet og/eller dødsfald som følge af overdosering med kortikosteroider. Der er ingen specifik antidot ved overdosering, og der gives derfor konventionel behandling til understøttelse af de vitale funktioner samt symptombehandling. Methylprednisolon er dialyserbart.

Risikoen for binyrebarkinsufficiens bør tages i betragtning i forbindelse med kronisk overdosering (se pkt. 4.4 og 4.5.).

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kortikosteroider til systemisk brug, glukokortikoider. ATC-kode: H02AB04.

Methylprednisolon virker som andre glukokortikoider ved at binde sig til steroidreceptorer i cytoplasma. Det dannede steroidreceptor-kompleks overføres til nukleus, hvor det bindes til DNA og regulerer herved transskriptionen af mange gener samt proteinsyntesen. Glukokortikoider hæmmer syntesen af adskillige proteiner. De nedsætter f.eks. produktionen af cytokiner, der er vigtige for immun- og inflammationssystemet samt for enzymer, der er vigtige for den destruktive proces i led. Den øgede syntese af visse proteiner, såsom lipocortin, har også en betydelig signifikans over for glukokortikoiders neuroendokrine virkning. Immunresponset og det inflammatoriske respons bliver svækket som følge af disse kompleksers virkningsmekanismer. På grund af disse antiinflammatoriske og immunosuppressive virkninger, er glukokortikoider gavnlig ved forskellige sygdomme/tilstande så som autoimmun sygdom, allergiske tilstande og andre tilstande, hvor immunsuppression er nødvendig (se pkt. 4.1).

Glukokortikoider, herunder methylprednisolon, forstærker eller hæmmer immunrespons og inflammatorisk respons, der er forårsaget af forskellige stimuli, såsom mekaniske, kemiske, infektiøse eller immunologiske faktorer og stråling. Glukokortikoiders virkning er derfor primært palliativ.

Methylprednisolon er et kraftigt anti-inflammatorisk steroid. Den anti-inflammatoriske virkning er stærkere end prednisolons, og den medfører mindre natrium- og vandretention end prednisolon.

Styrken af den relative virkning af intravenøs methylprednisolon beregnet ud fra reduktionen i antallet af eosinofile leukocytter er mindst 4 gange højere end styrken for hydrocortison. Det samme gælder for styrken af den relative virkning af oral methylprednisolon og hydrocortison.

 Glukokortikoider reducerer ACTH-sekretion, endogen kortisonproduktion og medfører ved langtidsbehandling binyrebarkatrofi og -insufficiens. Efter én enkeltdosis på 40 mg methylprednisolon er kortikotropinsekretionen hæmmet i cirka 36 timer. Glukokortikoider påvirker også metabolismen af kulhydrater, calcium, D-vitamin, proteiner og fedt. De metaboliske virkninger disponerer til gengæld også patienter, der tager methylprednisolon, for hyperglykæmi, osteoporose, muskelatrofi og dyslipidæmi. Glukokortikoider påvirker endda blodtryk samt humør og adfærd på grund af profilen for forskellige virkninger.

 Methylprednisolon har kun en mindre mineralokortikoid virkning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

Absorptionen af ubundet methylprednisolon fandtes at ækvivalere med intravenøs og intramuskulær administration og signifikant højere end ved oral administration af methylprednisolon i form af oral opløsning og tabletter.

Biotilgængeligheden af oral methylprednisolon er generelt > 80 %, men ved højdosisbehandling kan den falde til 60 %. Den maksimale koncentration af methylprednisolon nås 1–2 timer efter oral administration.

Fordeling

Methylprednisolon fordeles bredt i vævene, krydser blod-hjerne-barrieren og udskilles i modermælken. Methylprednisolons fordelingsvolumen er 1–1,5 l/kg. Cirka 77 % af methylprednisolon bindes til plasmaproteiner hos mennesker.

Biotransformation

Methylprednisolon metaboliseres til inaktive metabolitter i leveren hos mennesker. Metaboliseringen i leveren foregår hovedsageligt via CYP3A4-enzymet.

Elimination

Clearance af methylprednisolon er 6,5 ml/kg/min. og halveringstiden 2,5 timer i gennemsnit. Methylprednisolons gennemsnitlige eliminationshalveringstid varierer fra 1,8 timer til 5,2 timer. Den anti-inflammatoriske virknings halveringstid er 18–36 timer. Omkring 5 % udskilles uændret i urinen.

Dosisjustering er ikke nødvendig ved nyresvigt. Methylprednisolon er hæmodialyserbart.

Linearitet/non-linearitet

Methylprednisolons farmakokinetik er lineær og uafhængig af administrationsvejen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata studier**

Der blev ikke identificeret uventede risici for mus, rotter, kaniner og hunde vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser med intravenøs, intraperitoneal, subkutan, intramuskulær og peroral administration. Toksiciteten set i forsøg med gentagne doser er forventet at opstå efter vedvarende eksponering på eksogene binyrebarksteroider.

Karcinogenicitet

Der er ikke foretaget længerevarende dyrestudier for at vurdere potentialet for karcinogenicitet.

Mutagent potentiale

Begrænsede fertilitetsforsøg udført på bakterie- og pattedyrsceller viste intet potentiale for genetiske eller kromosommutationer.

Reproduktionstoksicitet

Det er påvist, at kortikosteroider nedsætter fertiliteten hos rotter.

Kortikosteroider har vist sig at være teratogene hos mange arter, når de gives i doser svarende til den humane dosis. I reproduktionsstudier på dyr blev det påvist, at glukokortikoider såsom methylprednisolon inducerer misdannelser (ganespalte, læbespalte, skeletale misdannelser) og intrauterin væksthæmning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Lactosemonohydrat

 Majsstivelse

 Gelatine

 Magnesiumstearat

 Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares ved temperaturer under 25oC.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 HDPE-beholder, HDPE-skruelåg; 10, 20, 30, 50 og 100 tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orion Corporation

 Orionintie 1

 FI-02200 Espoo

 Finland

 **Repræsentant**

Orion Pharma A/S

 Ørestads Boulevard 73

 2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 4 mg: 52125

 16 mg: 52126

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. juli 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 18. marts 2025