

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Methylprednisolone Orion 4 mg tabletter
Methylprednisolone Orion 16 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Methylprednisolone Orion 4 mg tabletter

1 tablett innehåller 4 mg metylprednisolon.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 67 mg laktos (som monohydrat).

Methylprednisolone Orion 16 mg tabletter

1 tablett innehåller 16 mg metylprednisolon.

Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 124 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

4 mg tablett: vit eller nästan vit, rund, platt, fasad kant med en brytskåra, diameter 7 mm.

16 mg tablett: vit eller nästan vit, rund, platt, fasad kant med en brytskåra, diameter 9 mm, märkt ORN 346.

Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillstånd där systemisk tillförsel av glukokortikoider erfordras, speciellt autoimmuna sjukdomar:

- inflammatoriska och reumatiska sjukdomar (t.ex. reumatoid artrit, juvenil kronisk artrit, Bechterews sjukdom)
- kollagensjukdomar (t.ex. systemisk *lupus erythematosus*, systemisk dermatomyositis)
- allergiska tillstånd (t.ex. läkemedelsrelaterade överkänslighetsreaktioner, serumsjuka, allergisk kontaktdermatit, anafylaktisk chock, astma)
- lungsjukdomar (t.ex. pulmonär sarkoidos)
- sänkning av cerebralt tryck (t.ex. cerebralt ödem vid tumörer)
- avstöttningsreaktioner vid transplantation
- vissa hudsjukdomar (t.ex. *pemphigus vulgaris*)
- hematologiska sjukdomar (t.ex. idiopatisk trombocytopen purpura, autoimmun hemolytisk anemi)
- tumörsjukdomar (t.ex. leukemi, malignt lymfom)
- leversjukdomar (t.ex. autoimmun hepatit)
- neurologiska sjukdomar (t.ex. multipel skleros, *myasthenia gravis*)
- ögonsjukdomar (t.ex. uveit, synnervsinflammation)
- njursjukdomar (t.ex. glomerulonefrit)
- samt gastrointestinala sjukdomar (t.ex. ulcerös kolit, Crohns sjukdom)

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Startdosen bestäms av sjukdomen samt dess svårighetsgrad och är vanligen 4–48 mg/dag. Vid akuta och allvarliga tillstånd kan det vara nödvändigt att använda högre doser. Om en dos dagligen är tillräckligt, rekommenderas det att den tas som morgondos. Vid långtidsbehandling är det lämpligt att lägsta effektiva dos tas varannan dag som morgondos. Om dosen överstiger ca 6 mg/dag, ökar risken för biverkningar väsentligt. Lägre doser rekommenderas för barn.

Nedan rekommenderade doser avser daglig dos vid behandlingsstart:

Systemiska reumatiska sjukdomar: 4–16 mg

Kollagena sjukdomar: 20–100 mg

Allergiska tillstånd: 12–48 mg

Lungsjukdomar: maximalt 64 mg

Avstöttningsreaktioner vid transplantation: maximalt 7 mg/kg/dag

Leversjukdomar: 16–48 mg

Hudsjukdomar: 80–360 mg

Blodsjukdomar: 16–100 mg

Neurologiska sjukdomar: maximalt 200 mg

Cerebrala ödem vid tumörsjukdomar: 24–100 mg

Ögonsjukdomar: 12–40 mg

Tumörsjukdomar: 16–100 mg

Njursjukdomar: 32–48 mg

Gastrointestinala sjukdomar: maximalt 60 mg

För att undvika utsättningssymtom måste långtidsterapi trappas ner under åtskilliga veckor. Behandling varannan dag minskar risken för binjurebarkinsufficiens och de utsättnings-symtom som ses vid utsättande av terapi.

Systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider förorsakar binjurebarkinsufficiens som kan vara i månader efter att behandlingen upphört. Vid situationer vilka medför stress som trauma, sjukdomar, kirurgiska ingrepp, bör därför dosen av metylprednisolon ökas eller bör en annan glukokortikoid ges om nödvändigt (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion, och uppföljning rekommenderas. Dosjusteringar kan vara nödvändiga (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion, och uppföljning rekommenderas. Ingen dosjustering är nödvändig vid nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Den rekommenderade dosen ska reduceras hos barn, men doseringen ska bestämmas av tillståndets allvarlighetsgrad snarare än att strikt beräknas utifrån faktorer såsom patientens ålder och vikt.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Systemiska infektioner som inte kan kontrolleras genom lämplig antimikrobiell behandling
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne angivet i avsnitt 6.1
- Administrering av levande eller levande attenuerade vaccin är kontraindicerat hos patienter som får immunosuppressiva doser av kortikosteroider.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunosuppressiv effekt/ Ökad känslighet för infektioner

Glukokortikoider kan medföra en ökad mottaglighet för infektion, maskera tecken på infektion och nya infektioner kan uppkomma under behandling. Minskad resistens och oförmåga att lokalisera infektioner kan förekomma när kortikosteroider används. Infektioner, orsakade av virus, bakterier, svamp, protozoer eller helmintiska organismer, kan vara associerade med användning av kortikosteroider ensamt eller i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel som påverkar cellulär immunitet, humoral immunitet eller neutrofil funktion. Dessa infektioner kan vara lindriga men även allvarliga och ibland dödliga. Risken för infektionskomplikationer ökar med ökad dos.

Patienter som använder immunosuppressiva läkemedel är mer mottagliga för infektioner än friska individer. Till exempel kan vattkoppor och mässling ha ett mer allvarligt eller till och med dödligt förlopp hos icke-immuniserade barn och vuxna som behandlas med kortikosteroider.

Kortikosteroider ska användas med stor försiktighet hos patienter med kända parasitinfektioner såsom *Strongyloides* (nematod) infektion. Hos dessa patienter kan immunosuppression orsakad av kortikosteroider leda till *Strongyloides* superinfektion och spridning av infektionen, förknippat med en omfattande migration av larverna. Ofta kan detta resultera i svår enterokolit och potentiellt dödliga gramnegativ sepsis.

Betydelsen av kortikosteroider vid septisk chock har varit kontroversiell, och både fördelaktiga samt oönskade effekter rapporterades i de inledande studierna. På senare tid har det föreslagits att en kompletterande kortikosteroid skulle vara fördelaktigt vid septisk chock med tillhörande binjurebarksvikt.

Rutinmässig användning av kortikosteroider vid septisk chock rekommenderas inte. En systematisk undersökning stödjer inte användningen av en korttidsbehandling med höga kortisondoser. Ändå visar metaanalyser och undersökningen att längre (5–11 dagar) behandlingskuror med låga kortisondoser kan minska dödligheten.

Vaccinering med levande eller attenuerade vaccin är kontraindicerat för patienter som behandlas med immunosuppressiva doser av kortikosteroider. Avdödade eller inaktiverade vaccin kan ges till patienter som behandlas med immunosuppressiva doser av kortikosteroider men immunsvaret på dessa vaccineringar kan vara försvagat. Indicerade immuniseringsbehandlingar kan ges till patienter som behandlas med icke-immunosuppressiva doser av kortikosteroider.

Kortikosteroider kan användas vid aktiv tuberkulos men endast hos patienter med fulminant eller spridd tuberkulos, som får kortikosteroider samtidigt med en lämplig anti-tuberkulos medicinering. Om kortikosteroider måste ges till en patient med latent tuberkulos eller tuberkulin reaktivitet, måste

patienten övervakas noga, eftersom sjukdomen kan bli aktiv. Vid långtidsbehandling med kortikosteroid bör sådana patienter ges kemoterapi profylaktiskt.

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

Effekter på immunsystemet

Allergiska reaktioner kan förekomma (t.ex. angioödem). Eftersom sällsynta fall av hudreaktioner och anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har inträffat hos vissa patienter i samband med kortikosteroidbehandling, bör lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas före administrering av kortikosteroider, särskilt för patienter med känd läkemedelsallergi.

Blod och lymfatisk vävnad

Försiktighet bör iaktas när acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska analgetika används tillsammans med kortikosteroider.

Endokrina systemet

Långtidsbehandling med farmakologiska doser av kortikosteroider kan leda till hämning av hypotalamus-hypofys-binjurebarksaxeln (sekundär binjurebarkssvikt). Svårighetsgraden och varaktighet av binjurebarkssvikten varierar med patienter och beror på dos, doseringsintervall, tid på dagen för administrering, och längden på glukokortikoidbehandlingen. Denna effekt kan minskas genom att använda sig av varannandagsbehandling.

Abrupt utsättande av behandlingen kan leda till akut binjuresvikt med fatal utgång.

Läkemedelsinducerad binjurebarkssvikt bör försöka minimeras genom att minska dosen gradvis. Denna typ av relativ insufficiens kan kvarstå under månader efter avslutad behandling. På grund av detta, bör hormonbehandling påbörjas hos patienter med stressande situationer under utsättningsperioden av behandlingen i fråga. Eftersom insöndringen av mineralkortikoider minskar, bör samtidig medicinering med salttillskott och/eller mineralkortikoider ges.

Patienter som behandlas med kortikosteroider och som utsätts för onormal stress ska öka dosen av snabbverkande kortikosteroider före, under och efter stressande situationer.

Det steroid-relaterade "utsättningssyndrom", vilket uppenbart inte är relaterat med binjurebarkssvikt, kan inträffa vid abrupt avslutande av användningen av glukokortikoider. Symtom på detta syndrom inkluderar anorexi, illamående, kräkningar, slöhet, huvudvärk, feber, ledvärk, fjällning, myalgi, viktminskning och/eller hypotension. Dessa effekter har ansetts bero på förändringar i glukokortikoidkoncentrationer snarare än låga blodkortikosteroidnivåer.

Eftersom glukokortikoider kan orsaka eller förvärra Cushings syndrom, bör användning av dessa undvikas hos patienter med Cushings sjukdom.

En förstärkt effekt av kortikosteroider ses hos patienter med hypotyroidism.

Tyreotoxisk periodisk paralys kan inträffa hos patienter med hypertyreos och med metylprednisoloninducerad hypokalemi. Tyreotoxisk periodisk paralys ska misstänkas hos patienter som behandlas med metylprednisolon och uppvisar tecken eller symtom på muskelsvaghet, särskilt hos patienter med hypertyreos. Om tyreotoxisk periodisk paralys misstänks, ska kaliumnivåerna i blodet omedelbart övervakas och hanteras på ett adekvat sätt för att säkerställa att kaliumnivåerna i blodet återgår till det normala.

Feokromocytomrelaterad kris som kan vara fatal, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierad feokromocytom efter en lämplig risk/nytta-utvärdering.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, inkluderat metylprednisolon, kan öka glukoshalten i blodet, förvärra diabetes samt öka risken för utveckling av diabetes vid långtidsanvändning.

Effekter på magtarmkanalen

Det finns inga entydiga data som slår fast att kortikosteroider orsakar magsår men glukokortikoider kan maskera symtom från magsår så att perforation och blödning kan inträffa utan större smärta. Glukokortikoidbehandlingen kan även maskera peritonit eller andra tecken eller symtom associerade med störningar i magtarmkanalen, såsom perforation, obstruktion eller pankreatit.

Risken för utveckling av gastrointestinala sår ökar vid samtidig användning med icke-steroida antiinflammatoriska analgetika (NSAID).

Försiktighet bör iakttas vid användning av kortikosteroider, om det finns överhängande risk för perforation, abscess eller någon annan pyrogen infektion hos en patient med icke-specifik ulcerös kolit, divertikulit, nyopererad tarmanastomos, eller aktivt eller latent magsår.

Höga kortikosteroiddoser kan orsaka akut pankreatit.

Effekter på lever och gallvägar

Särskild försiktighet krävs när användning av systemiska kortikosteroider övervägs hos patienter med leversvikt eller cirros. Patienter med levercirros får en förstärkt effekt av kortikosteroider. Frekvent övervakning av patienten är nödvändig.

Sjukdomar i lever och gallvägar har rapporterats i sällsynta fall och i majoriteten av dessa fall var tillståndet reversibelt efter avbruten behandling. Därför krävs lämplig övervakning.

Psykiska störningar

Psykiska besvär som eufori, sömnstörningar, humörsvägningar, personlighetsförändringar, djup depression eller psykotiska manifestationer kan uppkomma i samband med behandling med kortikosteroider. Existerande känslomässig instabilitet och psykotiska tendenser kan förstärkas under behandlingen med kortikosteroider.

Under användning av systemiska steroider, kan potentiellt allvarliga psykiska biverkningar förekomma (se avsnitt 4.8). Symtom uppträder typiskt inom ett par dagar eller veckor efter behandlingsstart. De flesta reaktioner försvinner efter antingen dosreduktion eller behandlingsuppehåll men vissa kan behöva specifik behandling. Psykiska effekter har rapporterats efter avslutad behandling med kortikosteroider; frekvensen är inte känd. Patienten eller vårdnadshavare ska söka läkarvård om psykiska besvär utvecklas, speciellt om depression och självmordstankar misstänks. Patienten och/eller vårdnadshavare ska vara medvetna om de eventuella psykiska effekterna som kan uppträda när dosen av kortikosteroider reduceras eller omedelbart efter att deras användning avbryts.

Särskild försiktighet krävs när användning av systemiska kortikosteroider övervägs hos patienter som har eller tidigare haft svåra affektiva störningar själva eller om deras släktingar i första ledet haft dessa. Dessa störningar innefattar depressiv eller manodepressiv sjukdom samt tidigare steroidpsykos.

Frekvent övervakning är nödvändig om patienten har eller har haft svåra affektiva störningar (speciellt vid tidigare steroidpsykos).

Effekter på nervsystemet

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med krampsjukdom.

Försiktighet bör iakttas om patienten har *myasthenia gravis* (se även avsnittet om myopati under Effekter på ben och muskler).

Även om kontrollerade studier har visat att kortikosteroider har en effekt vid hanteringen av akuta exacerbationer av multipel skleros uppvisades ingen effekt på det slutgiltiga resultatet eller på det

totala sjukdomsförloppet. Dessa studier visade på behov av relativt höga doser av kortikosteroider för att uppnå påvisbara resultat av behandlingen.

Det har förekommit rapporter om epidural lipomatos hos patienter som tar kortikosteroider, vanligen vid långvarig användning med höga doser.

Effekter på ögonen

Frekvent övervakning av patienten är nödvändig när användning av systemiska kortikosteroider övervägs hos patienter med glaukom (eller som har förekomst av glaukom i släkten) och okulär *herpes simplex*, eftersom det finns en risk för korneal perforation.

Långtidsbehandling med kortikosteroider kan orsaka bakre subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (särskilt hos barn), exoftalmus eller förhöjt intraokulärt tryck, vilket kan resultera i glaukom och en potentiell efterföljande skada på synnerven.

Förekomsten av sekundära svamp- eller virusinfektioner i ögat kan öka hos patienter som får glukokortikoider.

Kortikosteroidbehandling förbinds med korioretinopati som kan leda till näthinneavlossning.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar, bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Effekter på hjärta och blodkärl

Biverkningar av glukokortikoider på hjärtkärlsystemet, t.ex. dyslipidemi och hypertoni, kan predisponera behandlade patienter med redan föreliggande kardiovaskulära riskfaktorer för ytterligare kardiovaskulära effekter vid höga doser och långvarig behandling. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet på sådana patienter och uppmärksamhet bör ägnas åt riskfaktorer och ytterligare kardiell övervakning vid behov. Låga doser och varannandagsbehandling kan minska incidensen av komplikationer vid kortikosteroidbehandling.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt bör försiktighet iakttas vid användning av systemiska kortikosteroider och de bör endast användas om det är absolut nödvändigt. Frekvent övervakning är nödvändig hos patienter som har kronisk hjärtsvikt eller som nyligen har haft myokardinfarkt (hjärtmuskelfraktur har rapporterats).

Försiktighet ska iakttas hos patienter som får hjärtaktiva läkemedel såsom digoxin, eftersom steroidinducerade elektrolytrubbningar/kaliumförlust kan förekomma (se avsnitt 4.8).

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.

Försiktighet bör iakttas vid användning av kortikosteroider hos patienter med högt blodtryck.

Effekter på ben och muskler

Akut myopati har rapporterats vid högdosbehandling av kortikosteroider (se avsnitt 4.8) oftast hos patienter med sjukdomar i den neuromuskulära transmissionen (t.ex. myastenia gravis) eller hos patienter som samtidigt behandlas med antikolinergika såsom neuromuskulärt blockerande läkemedel (t.ex. pankuroniumbromid). Denna akuta myopati är generell, kan inkludera ögon- och andningsmuskulatur och kan resultera i kvadriplegi. Förhöjda kreatinkinasvärden kan förekomma. Klinisk förbättring efter avslutad behandling kan ta veckor eller år.

Osteoporos är en vanlig biverkan vid långvarig högdosbehandling av glukokortikoider.

Njur och urinvägssjukdomar

Akut njurkris (scleroderma renal crisis)

Försiktighet krävs hos patienter med systemisk skleros på grund av att en ökad förekomst av (möjligen dödlig) akut njurkris med högt blodtryck och minskad urinproduktion har observerats vid behandling med kortikosteroider inklusive metylprednisolon. Blodtryck och njurfunktion (s-kreatinin) bör därför kontrolleras rutinmässigt. När njurkris misstänks bör blodtrycket hållas under noggrann kontroll.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter med njursvikt. Dosreduktion är dock inte nödvändig. Metylprednisolon är hemodialyserbart (för mer information se avsnitt 5.2).

Undersökningar

Måttliga eller höga doser av hydrokortison eller kortison kan orsaka förhöjt blodtryck, ökad salt- och vattenretention och ökad utsöndring av kalium. Dessa effekter inträffar mer sällan med syntetiska derivat undantaget när de används i hög dos. Saltrestriktion och kaliumtillskott kan behövas. Alla kortikosteroider ökar utsöndringen av kalcium.

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Systemiska kortikosteroider är inte avsedda för, och ska därför inte användas för behandling av, traumatisk hjärnskada. En multicenterstudie visade ökad dödlighet vid 2 veckor och 6 månader efter trauma hos patienter som fick metylprednisolon i jämförelse med patienter som fick placebo. Orsakssamband med metylprednisolonbehandling har inte fastställts.

Andra varningar

Komplikationer av glukokortikoider beror på dosen och behandlingstiden. En risk/nyttabedömning måste göras individuellt för varje patient av den dos som ska användas och behandlingstid för att avgöra om patienten ska ges daglig eller periodisk behandling.

Den lägsta möjliga kortikosteroiddos för att effektivt behandla patientens tillstånd bör användas. När nedtrappning blir möjligt, bör det ske gradvis.

Samtidig administrering av metylprednisolon och fluorokinoloner ökar risken för senruptur, speciellt hos äldre patienter.

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 följas upp noggrant och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Äldre patienter

Vid högre ålder kan de vanliga biverkningarna av systemiska kortikosteroider förbindas med allvarligare konsekvenser, speciellt osteoporos, ökad risk för vätskeretention som potentiellt kan orsaka hypertension, hypokalemi, diabetes, ökad mottaglighet för infektion och förtunning av huden. Noggrann klinisk övervakning krävs för att livshotande reaktioner kan undvikas.

Pediatrik population

Tillväxt och utveckling av spädbarn/barn som fått långtidsbehandling med kortikosteroider bör följas upp noggrant. Tillväxten kan stanna upp hos barn som får långvarig, daglig behandling med glukokortikoider i uppdelade doser. Sådan behandling bör därför begränsas till endast de mest akuta fallen. Denna negativa effekt kan vanligen undvikas eller åtminstone minimeras genom att använda sig av varannandagsbehandling.

Spädbarn och barn som får långtidsbehandling med kortikosteroider har en särskild risk för ökat intrakraniellt tryck.

Höga doser av kortikosteroid kan orsaka pankreatit hos barn.

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

Hjälpämnen

Methylprednisolone Orion innehåller laktos (som monohydrat). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon är ett cytokrom P450 enzymsubstrat, som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 enzymet. CYP3A4 är det dominerande enzymet i den bredaste CYP-underfamiljen i levern hos vuxna. Det katalyserar 6 beta-hydroxylering av steroider och är det viktigaste första steget i metabolismen av både endogena och syntetiska kortikosteroider. Många andra medel är också CYP3A4-substrat, och några av dem (inklusive andra aktiva substanser) har visat sig förändra metabolismen av glukokortikoider genom att inducera eller hämma CYP3A4 enzymet.

CYP3A4-hämmare: Aktiva substanser som hämmar CYP3A4-aktivitet brukar minska leverclearance och öka blodkoncentrationerna av aktiva substanser som verkar som CYP3A4-substrat, som metylprednisolon. När patienten även använder en CYP3A4-hämmare, kan metylprednisolondosen behöva justeras för att undvika steroid-relaterad toxicitet.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Denna kombination ska undvikas, förutom om nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider. I detta fall ska patienten observeras för systemiska effekter av kortikosteroider.

Aktiva substanser som tillhör denna grupp innefattar t.ex. erytromycin, klaritromycin, troleandomycin, ketokonazol, itraconazol, isoniazid, diltiazem, mibefradil, aprepitant, fosaprepitant, HIV-proteashämmare (t.ex. indinavir och ritonavir), ciklosporin och etinylöstradiol/noretisteron. Grapefruktjuice är också en CYP3A4-hämmare.

CYP3A4-inducerare: Aktiva substanser som inducerar CYP3A4-aktivitet brukar öka leverclearance och därmed minskar blodkoncentrationer av aktiva substanser som verkar som CYP3A4-substrat. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare kan kräva en ökning av metylprednisolondosen för att uppnå det önskade behandlingssvaret.

Aktiva substanser som tillhör denna grupp innefattar t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, primidon och fenytoin.

CYP3A4-substrat: När patienten även använder något annat CYP3A4-substrat, kan leverclearance av metylprednisolon antingen hämmas eller induceras, och dosen måste anpassas därefter. Det är möjligt att risken för biverkningar relaterade till någon av de enskilda aktiva substanserna kan öka under kombinationsbehandling.

Samtidig administrering av metylprednisolon och takrolimus kan resultera i minskad takrolimuskoncentrationen.

Samtidig användning av ciklosporin och metylprednisolon hämmar deras ömsesidiga metabolism, vilket kan resultera i en ökning av plasmakoncentrationerna av endera eller båda dessa läkemedel. Därför kan biverkningar som inträffar vid monoterapi av dessa läkemedel framträda lättare om de används i kombination. Kramper har rapporterats vid samtidig användning av metylprednisolon och ciklosporin.

Kortikosteroider kan påskynda metabolismen av HIV-proteashämmare och därmed minska deras plasmakoncentrationer.

Metylprednisolon kan ha en effekt på acetyleringshastigheten och clearance av isoniazid.

Annat än CYP3A4-medierade effekter: Andra interaktioner och effekter relaterade till användningen av metylprednisolon presenteras nedan i tabell 1.

Vaccinering med levande eller attenuerade vaccin är kontraindicerat för patienter som behandlas med immunosuppressiva doser av kortikosteroider. Avdödade eller inaktiverade vaccin kan ges till patienter som behandlas med immunosuppressiva doser av kortikosteroider men immunsvaret på dessa vaccinerings kan vara försvagat. Indicerade immuniseringsbehandlingar kan ges till patienter som behandlas med icke-immunosuppressiva doser av kortikosteroider.

Tabell 1. Viktiga andra interaktioner/effekter relaterade till samtidig användning av metylprednisolon och andra aktiva substanser

Läkemedelsklass eller typ - aktiv substans eller något annat ämne	Interaktion/effekt
Antibakteriellt medel - fluorokinoloner	Samtidig administrering av fluorokinoloner och glukokortikosteroider ökar risken för senrupturer, särskilt hos äldre patienter.
Antikoagulantia (oralt)	Effekten av metylprednisolon på oralt antikoagulantia varierar. Både ökade och minskade antikoagulerande effekter har rapporterats vid samtidig behandling med antikoagulantia och kortikosteroider. Därför måste blodkoagulationsvärden övervakas för att bibehålla den önskade antikoagulerande effekten.
Antikolinerga medel - neuromuskulära blockerande medel	Kortikosteroider kan förändra effekten av antikolinergika. 1) Akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga kortisondoser och antikolinerga medel, såsom neuromuskulära blockerande medel (för ytterligare information, se avsnitt 4.4, Effekter på ben och muskler). 2) Antagonism av neuromuskulär överföring av pankuronium och vekuronium hos patienter som använder kortikosteroider har rapporterats. Detta är en förväntad interaktion med kompetitiva neuromuskulära blockerande medel vid samtidig användning.
Antikolinesteraser	Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser vid <i>myasthenia gravis</i> .
Antidiabetika	Eftersom kortikosteroider kan öka blodsockernivån, kan dosen av antihyperglykemiska läkemedel behöva justeras.
Aromatas enzymhämmare - aminoglutetimid	Aminoglutetimid-inducerad hämning av binjurarna kan förvärra endokrina förändringar orsakade av långtidsbehandling med glukokortikoider.
Immunosuppressiva medel	Metylprednisolon har additiva immunosuppressiva effekter, när de administreras samtidigt med andra immunosuppressiva medel, vilket kan öka både terapeutiska effekter och biverkningar.

Icke-steroida antiinflammatoriska analgetika (NSAID) - acetylsalicylsyra i höga doser	1) Samtidig användning av kortikosteroider med icke-steroida antiinflammatoriska analgetika kan öka risken för gastrointestinala blödningar och sår. 2) Metylprednisolon kan öka clearance av acetylsalicylsyra som används i höga doser. Den resulterande ökningen av salicylatserumkoncentrationer efter avslutad metylprednisolonmedicinering kan leda till ökad salicylatförgiftning.
Kaliumsänkande ämnen	Vid samtidig användning av kortikosteroider med kaliumsänkande ämnen (såsom diuretika, amfotericin B, laxermedel), ska patienterna övervakas noggrant för risken för hypokalemi. Risken för hypokalemi är också ökad vid samtidig användning av kortikosteroider och xanten eller beta 2-agonister.

Övrigt

Långtidsbehandling med glukokortikoider kan försvaga effekten av somatropin.

Johannesört ökar clearance av metylprednisolon och reducerar dess halveringstid, därmed försvagas den glukokortikoida effekten.

Kortikosteroider antagoniserar den blodtryckssänkande effekten av alla antihypertensiva läkemedel.

Vid samtidig användning av kortikosteroider och hjärtglykosider finns det en ökad risk för hypokalemi.

Effekten av kortikosteroider kan reduceras under 3–4 dygn efter administrering av mifepriston.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

De eventuella fördelarna av medicinering med kortikosteroider måste vägas mot eventuella negativa effekter för modern och embryot eller fostret innan detta läkemedel ges till gravida, ammande eller till fertila kvinnor.

Graviditet

När höga doser av kortikosteroider gavs till honor i djurstudier gav det i vissa fall upphov till fostermissbildningar.

Metylprednisolon bör endast användas under graviditet vid kritiska fall, eftersom studier på människa inte kan fastställa läkemedlets säkerhet vid användning under graviditet.

Vissa kortikosteroider passerar placenta lätt. I en retrospektiv studie ökade frekvensen av låg födelsevikt hos barn vars mödrar hade använt kortikosteroider. Hos människa förefaller risken för låg födelsevikt vara relaterad till kumulativ dos och kan minimeras genom att lägre kortikosteroiddoser används.

Även om binjurebarksvikt är sällsynt hos barn som har exponerats för kortikosteroider i livmodern, bör barn som utsätts för höga kortisondoser övervakas noggrant och undersökts för risken av binjurebarksvikt.

Effekten av kortikosteroider vid nedkomst är inte känd.

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

Amning

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk i små mängder.

Kortikosteroider som utsöndras i bröstmjölkskanal kan hämma tillväxten och störa den endogena produktionen av glukokortikoid hos spädbarn som ammas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Methylprednisolone Orion efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Kortikosteroider har visat sig försämra fertiliteten i djurstudier. Behandling med kortikosteroider kan försämra spermie kvaliteten och orsaka amenorré.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av kortikosteroider på förmågan att köra bil eller använda maskiner har inte utvärderats systematiskt. Biverkningar såsom yrsel, svindel, synstörningar, och trötthet är möjliga efter behandling med kortikosteroider. Om patienten är drabbad, ska hen inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I tabell 2 nedan är alla biverkningar presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens; mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Negativa effekter av klasser och frekvenser organsystem.

MedDRA System organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Tumörlyssyndrom, Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Leukocytos
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion (inklusive anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner med eller utan cirkulationskollaps, hjärtstillestånd, bronkospasm)
Endokrina systemet	Vanliga	Inhibering av kroppens egen ACTH och kortisolutsöndring (i långtidsterapi), Cushing-liknande symtombild
	Ingen känd frekvens	Hypopituitarism, steroid abstinenssyndrom
Metabolism och nutrition	Vanliga	Natriumretention, vätskeretention
	Ingen känd frekvens	Nedsatt glukostolerans, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, metabolisk acidosis, ökat insulinbehov (eller ökat behov av perorala läkemedel hos patienter med diabetes), negativ kvävebalans (pga. proteinkatabolism), ökad blodureanivå, ökad aptit (vilket

MedDRA System organklass	Frekvens	Biverkningar
		kan leda till viktökning), lipomatos, epidural lipomatos
Psykiatriska tillstånd*	Vanliga	Nedstämdhet, euforiskt humör.
	Ingen känd frekvens	Humörsvängningar, psykiskt beroende, självmordstankar, psykotiska störningar (inklusive mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni, eller dess exacerbation), förvirring, psykisk störning ångest, förändrad personlighet, onormalt beteende, sömnlöshet, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Ökat intrakraniellt tryck (tillsammans med papillödem [godartad ökning av intrakraniellt tryck]), konvulsioner, amnesi, kognitiv dysfunktion, yrsel, huvudvärk
Ögon	Vanliga	Katarakt
	Ingen känd frekvens	Koriorretinopati, exoftalmus, glaukom, dimsyn (se även avsnitt 4.4), förtunning av hornhinna, förtunning av senhinna
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens	Vertigo
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Kronisk hjärtsvikt (hos känsliga patienter), hjärtarytmi, hjärtmuskelfruptur till följd av myokardinfarkt
Blodkärl	Vanliga	Hypertension
	Ingen känd frekvens	Trombotiska händelser, hypotension, arteriell emboli
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Hicka, pulmonell emboli
Magtarmkanalen	Vanliga	Magsår (med möjlig perforation och blödning)
	Ingen känd frekvens	Magblödning, tarmperforation, pankreatit, peritonit (se avsnitt 4.4), ulcerös esofagit, esofagit, buksmärta, svullen buk, diarré, dyspepsi, illamående
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Ökning av leverenzymerna (ökad alaninaminotransaminas (ALAT), aspartataminotransaminas (ASAT) och blodalkaliska fosfatasvärden)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Perifera ödem, blåmärken, hudatrofi, acne
	Ingen känd frekvens	Angioödem, petekier, teleangiectasi, striae, hypopigmentering eller

MedDRA System organklass	Frekvens	Biverkningar
		hyperpigmentering, hirsutism, hudutslag, hudrodnad, klåda, urtikaria, hyperhidros, ekkymos
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Tillväxthämning (hos barn), benskörhet, muskelsvaghet
	Ingen känd frekvens	Osteonekros, patologiska frakturer, muskelatrofi, akut myopati, neuropatisk artropati, artralgi, myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Oregelbunden menstruation
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Försämrad sår läkning
	Ingen känd frekvens	Trötthet, sjukdomskänsla
Undersökningar och provtagningar	Vanliga	Minskade kaliumnivåer i blodet
	Ingen känd frekvens	Förhöjt intraokulärt tryck; nedsatt kolhydrattolerans; ökad kalciumnivå i urinen; minskade reaktioner vid hudtest.
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Ingen känd frekvens	Senruptur (speciellt i hälsenan), ryggradskompressionsfraktur (vertebrala kompressionsfrakturer)

* Hos barn var de vanligaste biverkningarna humörsvängningar, onormalt beteende, sömnlöshet, irritabilitet.

Isolerade fall av post-steroid pannikulit har rapporterats vid avslutande av behandlingen. Enligt de rapporterade fallen har de röda, fasta, brännande subkutana noderna som uppstått ca två veckor efter att behandlingen avslutats förvunnit spontant.

Ökad koagulationstendens och hyperlipidemi så väl som en ökad risk för ateroskleros och vaskulit kan också uppstå under behandlingen med kortikosteroider. Kortikosteroidbehandling kan försämra spermie kvaliteten och orsaka amenorré.

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga kliniska syndrom relaterade till akut överdosering av kortikosteroider. Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall på grund av överdosering av kortikosteroider är sällsynta. Ingen specifik antidot finns vid överdosering så konventionell behandling, stödjande av vitala funktioner samt symptomatisk behandling ska ges. Metylprednisolon är dialyserbart.

Möjligheten för binjuresvikt bör hållas i åtanke i samband med kronisk överdosering (se avsnitt 4.4 och 4.5).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk, Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB04

Metylprednisolon verkar som övriga glukokortikosteroider genom att bindas till steroidreceptorn på cytoplasma. Steroidreceptorkomplexet som bildats överförs till cellkärnan där det binder till DNA och på så sätt reglerar transkriptionen av många gener och syntesen av protein. Glukokortikoider hämmar syntesen av många proteiner. De minskar till exempel cytokinproduktionen som är viktig för immun- och inflammatoriska systemet samt enzymer viktiga för nedbrytningen i leder. Den ökade syntesen av vissa proteiner som lipokortin har också en betydande effekt för de neuroendokrina effekterna hos glukokortikoider. Som en följd av dessa komplexa verkningsmekanismer, blir immunsvaret och det inflammatoriska svaret svagare. Beroende på den antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekten har glukokortikoider positiva effekter vid olika sjukdomar/tillstånd, såsom autoimmuna sjukdomar, allergier och övriga tillstånd där en immunosuppression eftersträvas (se avsnitt 4.1).

Glukokortikoiderna, metylprednisolon inkluderat förstärker eller försvagar immun- och inflammatoriska svaret orsakat av olika stimuli som mekaniska, kemiska, infektiösa, eller immunologiska faktorer och strålning. Effekten av glukokortikoider är således primärt palliativ. Metylprednisolon är en potent antiinflammatorisk steroid. Dess antiinflammatoriska effekt är mer potent än den för prednisolon, och orsakar mindre natrium- och vätskeretention än prednisolon.

Potensen av den relativa effekten av intravenös metylprednisolon, beräknas baserat på minskning i antalet eosinofiler, är åtminstone fyra gånger högre jämfört med den för hydrokortison. Detsamma gäller för potensen hos den relativa effekten av oral metylprednisolon och hydrokortison. Glukokortikoider minskar sekretionen av ACTH, endogen kortisonproduktionen och vid långtidsterapi förorsakar binjurebarksatrofi och insufficiens. Efter en enkeldos på 40 mg metylprednisolon hämmas kortikotropininsöndringen under ca 36 timmar. Glukokortikoider har även effekt på metabolismen av kolhydrater, kalcium, vitamin D proteiner och lipider. Den metabola effekten å andra sidan predisponerar patienter som tar metylprednisolon för hyperglykemi, osteoporos, muskelatrofi och dyslipemi. Beroende på den breda effekten hos glukokortikoider påverkas även blodtryck som humör och uppträdande.

Metylprednisolon har endast liten mineralkortikoid effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorption av obundet metylprednisolon visade sig vara likvärdig vid intravenös och intramuskulär administration och signifikant högre än vid oral administrering av metylprednisolon som oral lösning eller tabletter.

Biotillgängligheten för oralt metylprednisolon är normalt > 80 %, men vid behandling med högdos kan den sänkas till 60 %. Den maximala koncentrationen av metylprednisolon erhålls 1–2 timmar efter oral administrering.

Distribution

Metylprednisolon distribueras i stor utsträckning i vävnader, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjolk. Metylprednisolon distributionsvolym är 1–1,5 l/kg. Plasmaproteinbindningen av metylprednisolon är 77 % hos människa.

Metabolism

Metylprednisolon metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern hos människor. Metabolism i levern sker huvudsakligen via CYP3A4-enzymet.

Eliminering

Clearance av metylprednisolon är 6,5 ml/kg/min och halveringstiden är 2,5 timmar i genomsnitt. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering av metylprednisolon varierar från 1,8 timmar till 5,2 timmar. Halveringstiden av den antiinflammatoriska verkan är 18–36 timmar. Cirka 5 % utsöndras oförändrat i urinen.

Ingen dosjustering är nödvändig vid njursvikt. Metylprednisolon är hemodialyserbar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för metylprednisolon är linjär och oberoende av administrationsvägen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering med intravenös, intraperitoneal, subkutan, intramuskulär och oral administrering har inte avslöjat några oväntade effekter på möss, råttor, kaniner och hundar. Den toxicitet som ses i studier med upprepad dosering är den som förväntas uppstå vid kontinuerlig exponering för exogena binjurebarkssteroider.

Karcinogen potential

Långtidsstudier på djur har inte utförts för att bedöma den karcinogena potentialen.

Mutagen potential

Inga bevis för potential för genetisk och kromosomal mutation kunde ses när begränsade studier utfördes på bakterier och mammalieceller.

Reproduktionstoxicitet

Kortikosteroider har visats reducera fertiliteten vid administrering till råttor. Kortikosteroider har visats vara teratogena i många arter givet vid doser som är ekvivalenta till den humana dosen. I reproduktionsstudier på djur har glukokortikoider som metylprednisolon visat sig inducera missbildningar (gomspalt, läppspalt och skelettmissbildningar) och intrauterin tillväxthämning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Gelatin
Magnesiumstearat
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burk, HDPE skruvlock:10, 20, 30, 50 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 49091
16 mg: 49092

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-06-13
Datum för den senaste förnyelsen: 2014-02-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-18