SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Depo-Medrol 40 mg/1 ml suspensie voor injectie
Depo-Medrol 80 mg/2 ml suspensie voor injectie
Depo-Medrol 200 mg/5 ml suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is methylprednisolonacetaat.

Depo-Medrol 40 mg/1 ml bevat 40 mg methylprednisolonacetaat in 1 ml suspensie voor injectie (40 mg/ml).
Depo-Medrol 80 mg/2 ml bevat 80 mg methylprednisolonacetaat in 2 ml suspensie voor injectie (40 mg/ml).
Depo-Medrol 200 mg/5 ml bevat 200 mg methylprednisolonacetaat in 5 ml suspensie voor injectie (40 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Steriele suspensie voor injectie voor eenmalig gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glucocorticoïden dienen als een zuivere symptomatische behandeling beschouwd te worden, tenzij bij bepaalde endocriene stoornissen, waar zij als substitutiebehandeling worden toegepast.

A. Intramusculaire toediening

Methylprednisolonacetaat (Depo-Medrol) is niet geschikt voor de behandeling van acute levensbedreigende toestanden. Wanneer een snel hormonaal effect met een maximale intensiteit gewenst wordt, dient een zeer oplosbaar glucocorticoïd zoals methylprednisolonnatriumsuccinaat (Solu-Medrol) I.V. toegediend te worden.

Wanneer orale toediening onmogelijk is en dit product in aanmerking komt voor de behandeling van de aandoening, is intramusculair gebruik van Depo-Medrol in de volgende gevallen aangewezen:

Anti-inflammatoire behandeling

- Reumatische aandoeningen
  Als adjuvans voor de onderhoudstherapie (analgetica, kinesitherapie, fysiotherapie...) en voor kortstondig gebruik (om de patiënt over een acute episode of exacerbatie heen te helpen) bij:
- Arthritis psoriatica
- Spondylitis ankylopoietica

Voor de volgende indicaties dient, indien mogelijk, de voorkeur gegeven te worden aan een in situ toediening:

- Post-traumatische artrose
- Synovitis bij artrose
- Reumatoïde artritis, met inbegrip van de juveniele vorm (in sommige gevallen kan een laag gedoseerde onderhoudstherapie noodzakelijk zijn)
- Acute en subacute bursitis
- Epicondylitis
- Acute aspecifieke tenosynovitis
- Acute artritis bij jicht
- Collageenziekten
  Tijdens een exacerbatie of als onderhoudstherapie in bepaalde gevallen van:
- Systemische lupus erythematosus
- Systemische dermatomyositis (polymyositis)
- Acute reumatische carditis
- Dermatologische aandoeningen
- Pemfigus
- Ernstig erythema multiforme (syndroom van Stevens-Johnson)
- Dermatitis exfoliativa
- Mycosis fungoides
- Dermatitis herpetiformis bullosa (de sulfonen zijn de eerstekeuzebehandeling en systemische toediening van glucocorticoïden is een adjuvans)
- Allergische aandoeningen
  Onderdrukking van ernstige of invaliderende allergische toestanden die niet reageren op adequate conventionele therapieën bij:
- Chronische astmatische respiratoire aandoeningen
- Contactdermatitis
- Atopische dermatitis
- Serumziekte
- Medicamenteuze allergie
- Urticaria na transfusie
- Quincke-oedeem (adrenaline is het eerstekeuzepreparaat)
- Oogaandoeningen
  Ernstige acute en chronische oogaandoeningen van allergische en inflammatoire aard, zoals:
- Herpes zoster ophtalmicus
- Iritis, iridocyclitis
- Chorioretinitis
- Diffuse uveïtis posterior
- Neuritis optica
- Gastro-intestinale aandoeningen
  Om de patiënt over een kritieke ziekteperiode heen te helpen bij:
- Colitis ulcerosa (systemische therapie)
- Ziekte van Crohn (systemische therapie)
- Oedemateuze toestanden
- Voor inductie van diurese of remissie van proteïnurie bij nefrotisch syndroom zonder uremie van het idiopathische type of veroorzaakt door lupus erythematosus
- Respiratoire aandoeningen
- Symptomatische pulmonale sarcoïdosis
- Berylliosis
- Fulminerende of gedissemineerde longtuberculose bij gelijktijdige toediening van adequate tuberculostatica
- Syndroom van Loeffler, indien de klassieke behandeling geen effect heeft gesorteerd
- Aspiratiepneumonie

Behandeling van hematologische en oncologische aandoeningen

- Hematologische stoornissen
- Verworven (auto-immune) anaemia haemolytica
- Secundaire trombocytopenie bij volwassenen
- Erytroblastopenie (aplastische anemie)
- Congenitale (erytroïde) anaemia hypoplastica
- Oncologische aandoeningen

Voor palliatieve behandeling van:

- Leukemieën en lymfomen bij volwassenen
- Acute leukemie bij kinderen

Endocriene aandoeningen

- Primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
- Acute bijnierschorsinsufficiëntie
- (Voor deze indicaties zijn hydrocortison of cortison de keuzepreparaten. Synthetische analogen kunnen evenwel in bepaalde gevallen worden toegepast indien zij gecombineerd worden met mineralocorticoïden. Bij kinderen is aanvulling met mineralocorticoïden bijzonder belangrijk.)
- Congenitale bijnierhyperplasie
- Hypercalciëmie bij kanker
- Niet-etterende thyreoïditis

Allerlei

- Meningitis tuberculosa met dreigend of reeds ingesteld subarachnoïdaal blok, in combinatie met adequate tuberculostatica
- Trichinosis met neurologische of myocardiale implicatie

B. Voor intrasynoviale, periarticulaire, intrabursale toediening of toediening in weke weefsels (zie eveneens rubriek 4.4)

Depo-Medrol is aangewezen als adjuvans voor kortstondig gebruik (om de patiënt over een acute episode of exacerbatie heen te helpen) bij:

- Synovitis bij osteoartritis
- Reumatoïde artritis
- Acute en subacute bursitis
- Acute artritis bij jicht
- Epicondylitis
- Acute aspecifieke tenosynovitis
- Post-traumatische osteoartritis

C. Voor intralesionale toediening

Depo-Medrol is aangewezen voor intralesionaal gebruik in de volgende gevallen:

- Keloïden
- Gelokaliseerde gehypertrofieerde, geïnfiltreerde, inflammatoire letsels van: lichen planus, psoriasis, granuloma annulare en lichen simplex chronicus (neurodermatitis circumscripta)
- Discoïde lupus erythematosus
- Alopecia areata

Een infiltratie met Depo-Medrol kan ook nuttig zijn ter behandeling van cystische tumoren, aponeurosen of tendinitis (ganglia).

D. Voor intrarectale instillatie

- Colitis ulcerosa

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

A. Toediening voor systemische werking

De intramusculaire dosis varieert naargelang van de ernst van de te behandelen aandoening. Wanneer een langdurig effect beoogd wordt, kan de wekelijkse dosis berekend worden door de dagelijkse orale dosis met 7 te vermenigvuldigen en deze in één enkele intramusculaire injectie toe te dienen.

De dosis dient individueel aangepast te worden naargelang van de ernst van de aandoening en de respons van de patiënt. De duur van de behandeling dient in het algemeen zo kort mogelijk gehouden te worden. Medisch toezicht is noodzakelijk.

Hormonentherapie wordt ingesteld als een aanvulling en niet ter vervanging van de conventionele behandeling. Wanneer het geneesmiddel gedurende meerdere dagen toegediend werd, dient de dosis verminderd te worden of dient de behandeling geleidelijk stopgezet te worden. Bij het onderbreken van een chronische behandeling is streng medisch toezicht aangewezen.
De ernst en de verwachte duur van de aandoening en de reactie van de patiënt op de medicatie vormen de belangrijkste factoren voor de bepaling van de dosis. Wanneer bij een chronische aandoening een spontane remissie optreedt, dient de behandeling gestaakt te worden. Bij langdurige behandeling dienen routinelaboratoriumtests (zoals urineonderzoek, glykemie twee uur postprandiaal, bloeddruk, lichaamsgewicht en radiografie van de thorax) geregeld uitgevoerd te worden. Bij patiënten die aan maagzweren of ernstige dyspepsie hebben geleden, is radiografie van het bovenste gedeelte van het gastro-intestinale stelsel wenselijk.

Bij patiënten met adrenogenitaal syndroom kan één enkele intramusculaire injectie van 40 mg om de twee weken aangewezen zijn. De wekelijkse intramusculaire onderhoudsdosis voor patiënten met reumatoïde artritis varieert van 40 tot 120 mg. De gebruikelijke dosis voor patiënten met dermatologische letsels die baat vinden bij een systemische corticotherapie, bedraagt 40 tot 120 mg intramusculair methylprednisolonacetaat gedurende één tot vier weken. Bij acute ernstige dermatitis door Rhus toxicodendron kan binnen de 8 tot 12 uur na intramusculaire inspuiting van één enkele dosis van 80 tot 120 mg verlichting optreden. Bij chronische contactdermatitis kan het soms nodig zijn de injectie na 5 of 10 dagen te herhalen. Bij dermatitis seborrhoeica kan een wekelijkse dosis van 80 mg volstaan om de symptomen te onderdrukken.
Astmapatiënten ondervinden verlichting binnen de 6 tot 48 uur na intramusculaire toediening van 80 tot 120 mg; deze verlichting kan verscheidene dagen tot zelfs twee weken aanhouden.

Wanneer de aandoening gepaard gaat met symptomen van stress, dient de dosering verhoogd te worden. Wanneer een snelle hormonale werking met een maximale intensiteit gewenst wordt, is intraveneuze toediening van het zeer oplosbare methylprednisolonnatriumsuccinaat aangewezen.

B. In situ toediening voor lokale werking

De behandeling met Depo-Medrol maakt de conventionele maatregelen die gewoonlijk worden gebruikt geenszins overbodig. Deze behandelmethode vermindert de symptomen maar is niet curatief en het hormoon heeft geen invloed op de oorzaak van de ontsteking.

Procedure

1. Reumatoïde artritis en osteoartritis De dosis voor intra-articulaire toediening hangt af van de grootte van het gewricht en varieert naargelang van de ernst van de toestand van de patiënt. In chronische gevallen kunnen de injecties herhaald worden met een interval van één tot vijf weken of meer, afhankelijk van de verlichting na de eerste injectie. De volgende tabel geldt als leidraad:

Grootte van het gewricht	Voorbeelden	Dosis
Groot	Knieën	20 tot 80 mg
	Enkels	
	Schouders	
Medium	Ellebogen	10 tot 40 mg
	Polsen	
Klein	Metacarpofalangeaal	4 tot 10 mg
	Intrafalangeaal	
	Sternoclaviculair	
	Acromioclaviculair	

Grondige kennis van de anatomie van het gewricht is wenselijk vooraleer tot intra-articulaire injectie over te gaan. Om een optimale anti-inflammatoire werking te bekomen, is het belangrijk dat de injectie in de synoviale holte toegediend wordt. Men past dezelfde steriele techniek toe als voor een lumbale punctie. Een steriele naald van 20 tot 24 gauge (op een lege injectiespuit) wordt snel in de synoviale holte ingebracht. Procaïne-infiltratie is facultatief. Door enkele druppels van de gewrichtsvloeistof te aspireren is men zeker dat de naald in de gewrichtsholte zit. De geschikte injectieplaats van elk gewricht is deze waar de synoviale holte het meest aan de oppervlakte komt en waar het minst vaten en zenuwen liggen. Wanneer de naald op haar plaats zit, de aspiratiespuit verwijderen en vervangen door een tweede spuit met de gewenste hoeveelheid Depo-Medrol. Een weinig synoviaal vocht optrekken om zich ervan te vergewissen dat de naald nog steeds in de synoviale holte zit. Na injectie het gewricht enkele keren zacht bewegen om de vermenging van synoviaal vocht en suspensie te bevorderen. De injectieplaats daarna met een steriel verbandje bedekken.

Komen in aanmerking voor intra-articulaire injectie: knie, enkel, pols, elleboog, schouder, vinger- en heupgewrichten. Daar het soms moeilijk is het heupgewricht binnen te dringen, dienen voorzorgen genomen te worden om grote bloedvaten in dat gebied te vermijden. Komen niet in aanmerking voor injecties: gewrichten die anatomisch niet bereikbaar zijn, zoals de spinale en sacro-iliacale gewrichten, die geen synoviale holte bezitten. Mislukte behandelingen zijn meestal toe te schrijven aan een infiltratie buiten de synoviale holte. Injectie in het omringende weefsel is van weinig of geen nut. Als de behandeling geen resultaat geeft wanneer de injectie nochtans in de synoviale holte werd gegeven (bewezen door aspiratie van gewrichtsvloeistof), is het vaak nutteloos de inspuitingen te herhalen. Lokale therapie beïnvloedt het onderliggende ziekteproces niet en dient zo mogelijk aangevuld te worden met fysiotherapie en orthopedische correctie.

2. Bursitis
De injectieplaats dient zorgvuldig te worden gereinigd en geïnfiltreerd met een oplossing van 1% procaïnehydrochloride. Met een lege spuit (met daarop bevestigd een naald van 20 tot 24 gauge) wordt het vocht uit de bursa geaspireerd. Terwijl de naald ter plaatse blijft, wordt de aspiratiespuit vervangen door een spuitje dat de gewenste dosis bevat. Na injectie wordt de naald verwijderd en wordt een verbandje aangelegd.

3. Varia: ganglia, tendinitis, epicondylitis
Bij de behandeling van aandoeningen zoals tendinitis of tenosynovitis dient erop gelet te worden de suspensie in de peesschede en niet in de pees zelf in te spuiten. In gestrekte toestand is de pees goed palpeerbaar. Bij de behandeling van epicondylitis dient de pijnlijkste plek zorgvuldig bepaald te worden, waarna de suspensie daar geïnfiltreerd wordt. In de ganglia van de peesscheden dient de suspensie rechtstreeks in de cyste ingespoten te worden. In veel gevallen volstaat slechts één injectie om de omvang van de cyste duidelijk te verkleinen en soms zelfs te doen verdwijnen.
Naargelang van de ernst van de aandoening kan de dosis variëren van 4 tot 30 mg. Bij recidiverende of chronische gevallen kunnen herhaalde inspuitingen noodzakelijk blijken.

Bij elke injectie dienen de gebruikelijke voorzorgen om steriel te werken in acht genomen te worden (aanbrengen van een geschikt antisepticum op de huid).

4. Injecties voor lokale werking bij dermatologische aandoeningen
Na grondige reiniging met een geschikt antisepticum zoals alcohol 70% wordt 20 tot 60 mg in het letsel ingespoten. Bij grote letsels kan het noodzakelijk zijn doses van 20 tot 40 mg via herhaaldelijke lokale injecties toe te dienen. Er dient op gelet te worden geen hoeveelheden in te spuiten die verbleking zouden kunnen veroorzaken, want dit kan aanleiding geven tot een kleine necrose. Meestal worden één tot vier injecties toegediend. De intervallen tussen de injecties hangen af van het soort letsel en de duur van de verbetering na de eerste injectie.

C. Intrarectale toediening

Bij colitis ulcerosa is Depo-Medrol soms een nuttige aanvullende therapie gebleken in doses van 40 tot 120 mg toegediend als retentieklysma of als continu druppelklysma drie tot zeven maal per week gedurende twee of meer weken. Bij vele patiënten kunnen de symptomen onderdrukt worden met 40 mg Depo-Medrol toegediend in 30 tot 300 ml water. Andere conventionele therapieën dienen uiteraard eveneens ingesteld te worden.

Pediatrische patiënten

Hoewel aan kinderen en zuigelingen een lagere dosis dient te worden toegediend, dient deze dosis toch vooral te worden bepaald naargelang van de ernst van de aandoening en pas daarna dient gekeken te worden naar de leeftijd en het lichaamsgewicht van het kind.

Wijze van toediening

- Intramusculair
- Intra-articulair, periarticulair, intrabursaal of in de weke weefsels
- Intralesionaal
- Intrarectale instillatie
- Intrasynoviaal

Depo-Medrol mag niet toegediend worden via andere toedieningswegen dan vermeld in rubriek 4.1 (zie ook rubriek "Bijwerkingen gemeld bij bepaalde gecontra-indiceerde toedieningswijzen" in rubriek 4.8 "Bijwerkingen").

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Intrathecale toediening
- Intraveneuze toediening
- Epidurale toediening
- Intranasale, oftalmische toediening en diverse injectieplaatsen (hoofdhuid, orofarynx, ganglion sphenopalatinus)
- Systemische schimmelinfecties

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit product is niet geschikt om meerdere doses toe te dienen. Na toediening van de gewenste dosis, dient de rest van de suspensie weggegooid te worden (zie rubriek 6.6).

Om dermale of subdermale atrofie zoveel mogelijk te beperken, dient erop gelet te worden de aanbevolen doses niet te overschrijden. Indien mogelijk dienen meerdere geringe injecties op de plaats van het letsel uitgevoerd te worden. De intra-articulaire en intramusculaire injectietechniek dient ook voorzorgen te omvatten om injectie of doorsijpelen in de dermis te voorkomen. Injectie in de deltaspier dient vermeden te worden omwille van de hoge incidentie van subcutane atrofie.

Er werden ernstige bijwerkingen gerapporteerd met de volgende gecontra-indiceerde toedieningswegen: intrathecale/epidurale, intranasale, oftalmische toediening en toediening in diverse injectieplaatsen (zie rubriek 4.8). Er dienen aangepaste maatregelen te worden getroffen om intravasculaire injectie te vermijden.

Intra-articulair gebruik
Bij intra-articulaire en/of andere lokale toedieningen is een strikt steriele techniek noodzakelijk om iatrogene infecties te voorkomen.
Na intra-articulaire toediening van corticosteroïden en verbetering van de symptomen dient overdadig gebruik van de gewrichten te worden vermeden. Anders kan de gunstige invloed van de steroïden niet alleen teniet worden gedaan, maar kan de beschadiging van het gewricht zelfs verergeren. Injecties in onstabiele gewrichten zijn niet aangewezen. Herhaalde intra-articulaire injecties kunnen in sommige gevallen instabiliteit van de gewrichten tot gevolg hebben. Eventuele verslechtering kan radiografisch worden vastgesteld. De bijsluiter van het anestheticum zorgvuldig lezen en alle nodige voorzorgen nemen wanneer voor injectie van Depo-Medrol een lokaal anestheticum gebruikt wordt.

De volgende bijkomende voorzorgen dienen getroffen te worden bij parenterale toediening van glucocorticoïden
Intrasynoviale injectie van corticosteroïden kan zowel systemische als lokale effecten hebben.
Om een mogelijk infectieproces uit te sluiten, dient de gewrichtsvloeistof aan een adequaat onderzoek te worden onderworpen.
Een duidelijke vermeerdering van de pijn, gepaard met plaatselijke zwelling, beperking van de mobiliteit van het gewricht, koorts en malaise zijn mogelijke symptomen voor acute septische artritis. Wanneer deze verwikkeling voorkomt en de diagnose van septikemie bevestigd wordt, dient de lokale behandeling met glucocorticosteroïdinjecties onderbroken te worden en een adequate antimicrobiële behandeling ingesteld te worden.
In geval van pre-existente gewrichtsinfecties dienen lokale steroïdinjecties vermeden te worden.
In onstabiele gewrichten mogen geen glucocorticoïden ingespoten worden. Om infectie en contaminatie te voorkomen, is een steriele techniek absoluut noodzakelijk.

Immunosuppressieve effecten/verhoogde vatbaarheid voor infecties
Corticosteroïden kunnen de gevoeligheid voor infecties verhogen, kunnen bepaalde symptomen van een infectie maskeren, bestaande infecties verergeren, het risico op reactivatie of verergering van latente infecties vergroten en tijdens hun gebruik kunnen nieuwe infecties ontstaan. Onder invloed van corticosteroïden kan de weerstand verminderen en kan de lokalisatie van de infectie moeilijk blijken. Infecties veroorzaakt door pathogenen zoals virussen, bacteriën, schimmels, protozoa of wormen, overal in het lichaam, kunnen geassocieerd zijn met het gebruik van corticosteroïden alleen of in combinatie met andere immunosuppressieve stoffen die de cellulaire immuniteit, de humorale immuniteit of het functioneren van de neutrofielen beïnvloeden. Deze infecties kunnen matig, ernstig en soms fataal zijn. Naarmate de corticoïddosis verhoogt, doen er zich meer infecties voor. Controleer op de ontwikkeling van infectie en overweeg indien nodig om de behandeling met corticosteroïden te staken of de dosering te verlagen.
Bij acute infectie niet intrasynoviaal, intrabursaal of intratendineus toedienen voor een lokaal effect. Intramusculaire toediening mag enkel overwogen worden nadat een adequate antimicrobiële behandeling werd ingesteld.

Personen die immunosuppressiva nemen, zijn vatbaarder voor infecties dan gezonde personen. Waterpokken en mazelen kunnen bijvoorbeeld ernstigere of zelfs fatale gevolgen hebben bij niet-geïmmuniseerde kinderen of volwassenen die corticosteroïden krijgen.

De toediening van levende of verzwakt levende vaccins is niet aangewezen bij patiënten die immunosuppressieve doses corticosteroïden krijgen. Geïnactiveerde vaccins en biogenetische vaccins mogen bij deze patiënten echter wel worden toegediend; de therapeutische reactie op deze vaccins kan echter lager zijn of deze vaccins kunnen zelfs ondoeltreffend zijn. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve doses corticosteroïden krijgen, kunnen de nodige vaccinaties worden uitgevoerd.

Het gebruik van Depo-Medrol in geval van actieve tuberculose dient beperkt te blijven tot gevallen van fulminerende of gedissemineerde tuberculose, waarbij het corticosteroïd wordt toegediend in combinatie met een adequaat tuberculostaticum. Patiënten met latente tuberculose of een positieve tuberculinereactie dienen nauwlettend te worden opgevolgd omdat een corticotherapie de ziekte kan reactiveren. Tijdens langdurige corticotherapieën dienen deze patiënten een chemoprofylactische behandeling te ontvangen.

Het optreden van Kaposi's sarcoom werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met corticosteroïden. Stopzetting van de behandeling met corticosteroïden kan tot klinische remissie leiden.

De rol van corticosteroïden bij septische shock is omstreden, omdat de eerste studies zowel gunstige als schadelijke effecten rapporteerden. Recenter werd gesuggereerd dat aanvullende toediening van corticosteroïden gunstig zou kunnen zijn voor patiënten met een bevestigde septische shock die aan bijnierinsufficiëntie lijden. Een routinematig gebruik bij septische shock wordt echter niet aanbevolen. Een systematische review van korte behandelingen met corticosteroïden in hoge doses was niet gunstig voor het gebruik ervan. Meta-analyses en een review suggereren echter dat langere behandelingen (5-11 dagen) met corticosteroïden in lage doses de mortaliteit zouden kunnen verlagen, in het bijzonder bij patiënten met een septische shock waarvoor een behandeling met een vasopressor nodig was.

Effecten op het immuunsysteem
Allergische reacties kunnen optreden. Aangezien zeldzame gevallen van anafylactische reacties zijn opgetreden bij patiënten die behandeld werden met parenterale glucocorticoïden, dienen de nodige voorzorgsmaatregelen genomen te worden vooraleer het middel toe te dienen, vooral wanneer de patiënt reeds vroeger allergieverschijnselen, te wijten aan deze geneesmiddelen, vertoonde.

Endocriene effecten
Bij patiënten die behandeld worden met corticosteroïden en die een ongewone stress ervaren, is een verhoogde dosis snelwerkende corticosteroïden aangewezen voor, tijdens en na de stresssituatie.
Langdurig toegediende farmacologische doses corticosteroïden kunnen resulteren in onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HHB-as) (secundaire bijnierschorsinsufficiëntie). De mate en duur van deze bijnierschorsinsufficiëntie varieert per patiënt en hangt af van de dosis, de frequentie, het tijdstip van toediening en de duur van de corticotherapie. Dit effect kan getemperd worden door de behandeling om de dag toe te dienen.
Bovendien kan acute bijnierinsufficiëntie met fatale afloop optreden indien glucocorticoïden abrupt worden stopgezet. Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie met medicamenteuze oorzaak kan dus worden beperkt door een geleidelijke dosisverlaging. Dit soort relatieve insufficiëntie kan nog maanden na beëindiging van de behandeling aanhouden. In iedere stresssituatie tijdens deze periode dient dan ook opnieuw met de hormoontherapie gestart te worden.
Een "steroïdontwenningssyndroom", waarbij bijnierschorsinsufficiëntie geen rol lijkt te spelen, kan ook optreden na plotselinge stopzetting van de glucocorticoïdtherapie. Dit gaat met name gepaard met de volgende symptomen: anorexie, misselijkheid, braken, lethargie, hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, schilfering van de huid, myalgie, gewichtsverlies en/of hypotensie. Deze effecten zijn wellicht meer het gevolg van de plotselinge wijziging in de concentratie glucocorticoïden dan van de lage concentraties van corticosteroïden.

Glucocorticoïden kunnen het syndroom van Cushing veroorzaken of verergeren, daarom dienen glucocorticoïden te worden vermeden bij patiënten

met de ziekte van Cushing.

Corticosteroïden hebben een versterkte werking bij patiënten met hypothyroïdie.

Thyreotoxische periodieke paralyse (TPP) kan optreden bij patiënten met hyperthyreoïdie en met door methylprednisolon geïnduceerde hypokaliëmie. TPP moet worden vermoed bij patiënten die worden behandeld met methylprednisolon en die tekenen of symptomen van spierzwakte vertonen, vooral bij patiënten met hyperthyreoïdie. Als TPP wordt vermoed, moet het kaliumgehalte in het bloed onmiddellijk worden gecontroleerd en adequaat worden behandeld om ervoor te zorgen dat het kaliumgehalte in het bloed weer normaal wordt.

Voeding en stofwisseling
Corticosteroïden, inclusief methylprednisolon, kunnen de glucosespiegels verhogen, al bestaande diabetes verergeren en de kans op diabetes mellitus vergroten bij patiënten onder langdurige corticosteroïdbehandeling.

Psychiatrische effecten
Tijdens een corticotherapie kunnen psychische stoornissen optreden; deze kunnen variëren van euforie, slapeloosheid, labiel humeur, persoonlijkheidsveranderingen en zware depressie tot onmiskenbare psychotische verschijnselen. Ook kunnen bestaande emotionele instabiliteit of psychotische neigingen verergeren door corticosteroïden.

Met systemische steroïden kunnen potentieel ernstige psychiatrische bijwerkingen optreden. De symptomen verschijnen gewoonlijk in de dagen of weken na de start van de behandeling. De meeste reacties verdwijnen na een verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling, maar soms is een gerichte behandeling voor deze reacties noodzakelijk. Er werden psychologische effecten gemeld bij de stopzetting van corticosteroïden; de frequentie ervan is niet bekend. Patiënten/verzorgend personeel dienen aangemoedigd te worden om een arts te raadplegen indien bij de patiënt psychologische symptomen optreden, in het bijzonder bij vermoeden van depressieve stemming of zelfmoordgedachten. Patiënten/verzorgend personeel dienen waakzaam te zijn om het optreden van eventuele psychiatrische stoornissen op te sporen tijdens of net na een verlaging van de dosis/stopzetting van systemische steroïden.

Effecten op het zenuwstelsel
Corticosteroïden dienen behoedzaam te worden gebruikt bij patiënten met epileptische aandoeningen.

Corticosteroïden dienen behoedzaam te worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie ook de paragraaf over myopathie bij rubriek 4.4: Effecten op het skeletspierstelsel).

Er werden gevallen van epidurale lipomatose gemeld bij patiënten die een behandeling met corticosteroïden kregen, gewoonlijk bij langdurig gebruik van hoge doses.

Oculaire effecten
Langdurig gebruik van corticosteroïden kan leiden tot cataracta posterior subcapsularis en kerncataract (vooral bij kinderen), exoftalmie of een verhoogde intra-oculaire druk, wat glaucoom kan veroorzaken met mogelijke beschadiging van de oogzenuwen, en kan het ontstaan bevorderen van secundaire ooginfecties door schimmels of virussen.
In verband met het risico van corneaperforatie dienen glucocorticoïden in geval van herpes simplex ocularis of zona met oogsymptomen voorzichtig te worden aangewend.
Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.
Corticotherapie is in verband gebracht met centrale sereuze chorioretinopathie die kan leiden tot retinaloslating.

Effecten op het hart
Door de bijwerkingen van glucocorticoïden op het cardiovasculaire systeem, zoals dyslipidemie en hypertensie, lopen behandelde patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren een verhoogd risico van aanvullende cardiovasculaire bijwerkingen in geval van langdurig gebruik van hoge doses. Corticosteroïden dienen dus verstandig te worden gebruikt bij deze patiënten, met aandacht voor een verandering in de risico's en een eventuele noodzaak voor eventuele extra hartcontroles.
In geval van congestief hartfalen dienen systemische corticosteroïden behoedzaam en uitsluitend indien absoluut noodzakelijk te worden gebruikt.

Effecten op de bloedvaten
Bij het gebruik van corticosteroïden is trombose, waaronder veneuze trombo-embolie, gemeld. Daardoor is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van corticosteroïden door patiënten die trombo-embolische aandoeningen hebben of er aanleg voor hebben.

Effecten op het maagdarmstelsel
Hoge doses corticosteroïden kunnen acute pancreatitis veroorzaken.

Er bestaat geen algemene consensus over de rol van corticosteroïden op zich bij een ulcus pepticum dat optreedt tijdens de behandeling; een behandeling met glucocorticoïden kan de symptomen van een ulcus pepticum echter maskeren, waardoor perforaties of bloedingen kunnen optreden zonder veel pijn. Een behandeling met glucocorticoïden kan peritonitis maskeren, of andere tekenen of symptomen geassocieerd met maagdarmstelselaandoeningen, zoals een perforatie, obstructie of pancreatitis. In combinatie met NSAID's is het risico van het ontstaan van maagdarmulcera verhoogd.

Corticosteroïden dienen voorzichtig te worden aangewend bij aspecifieke colitis ulcerosa in geval van een dreigende perforatie, een abces of een andere pyogene infectie. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij diverticulitis, een recente intestinale anastomose en een actief of latent ulcus pepticum. Dit geldt zowel voor het gebruik als hoofdbehandeling of als adjuvans.

Effecten op lever en galwegen
Door geneesmiddelen geïnduceerd leverletsel, waaronder acute hepatitis of toename van leverenzymen, kan veroorzaakt worden door herhaalde pulstherapie met intraveneus toegediende methylprednisolon (meestal bij een aanvangsdosis van ≥ 1 g/dag). Er zijn zeldzame gevallen van hepatotoxiciteit gemeld. Het kan enkele weken of langer duren voordat de eerste symptomen optreden. In het merendeel van de beschreven gevallen verdwenen de bijwerkingen na staking van de behandeling. Derhalve is een passende controle noodzakelijk.

Effecten op het skeletspierstelsel
Acute myopathie is gemeld tijdens het gebruik van hoge doses corticosteroïden, meestal bij patiënten met afwijkingen in de neuromusculaire transmissie (bijv. myasthenia gravis) of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticholinergica, zoals neuromusculaire blokkers (bijv. pancuronium). Deze acute myopathie is gegeneraliseerd, kan optreden bij oculaire en respiratoire spieren en kan resulteren in quadriparese. Verhoogd creatinekinase kan optreden. Na het stoppen van de behandeling met corticosteroïden kan het enkele weken tot jaren duren voordat herstel of een klinische verbetering optreedt.

Osteoporose is een vaak voorkomende maar zelden als zodanig herkende bijwerking gerelateerd aan langdurig gebruik van hoge doses glucocorticoïden.

Nier- en urinewegaandoeningen
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gegeneraliseerde sclerose omdat er een verhoogde incidentie van sclerodermale niercrisis is waargenomen met corticosteroïden, waaronder methylprednisolon.

Corticosteroïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Onderzoeken
Gemiddelde en hoge doses hydrocortison of cortison kunnen een verhoging van de bloeddruk veroorzaken, evenals natrium- en vochtretentie en een verhoogde kaliumuitscheiding. Deze effecten zullen minder snel optreden met synthetische derivaten, tenzij bij toediening in hoge doses. Een zoutarm dieet en kaliumsupplementen kunnen nodig zijn. Alle corticosteroïden verhogen de calciumuitscheiding.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties
Systemische corticosteroïden zijn niet aangewezen en mogen bijgevolg niet gebruikt worden voor de behandeling van traumatisch hersenletsel. Een multicenterstudie toonde een verhoogde mortaliteit na 2 weken en 6 maanden na het letsel bij patiënten behandeld met methylprednisolonnatriumsuccinaat in vergelijking met placebo aan. Een causaal verband met de behandeling met methylprednisolonnatriumsuccinaat is niet vastgesteld.

Overige
Wegens het verhoogde risico van osteoporose en vochtretentie die kan leiden tot hypertensie, is voorzichtigheid geboden bij langdurige corticotherapie bij bejaarde personen.

De complicaties van een behandeling met glucocorticoïden hangen af van de hoogte van de dosis en de behandelingsduur. Bijgevolg dient men voor elk individueel geval de risico's af te wegen tegen de verwachte gunstige effecten om de dosis, de duur van de behandeling en het toedieningsschema (dagelijkse of intermitterende toediening) te bepalen.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Acetylsalicylzuur en NSAID's dienen behoedzaam te worden gebruikt bij patiënten die corticosteroïden krijgen.

Gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia en methylprednisolon kan het risico op bloedingen verhogen. Er zijn ook meldingen van verminderde effecten van orale anticoagulantia. Bij patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten wordt frequentere controle van de protrombinetijd (INR) aanbevolen, vooral tijdens de start van de behandeling of bij dosisaanpassingen van methylprednisolon (zie rubriek 4.5).

Bij de interpretatie van een aantal tests en biologische parameters (met name huidtests en bepaling van schildklierhormonen) dient rekening gehouden te worden met de corticotherapie.

Een feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, werd gemeld na toediening van systemische corticosteroïden. Aan patiënten bij wie een vermoeden van feochromocytoom bestaat of die een bewezen feochromocytoom hebben mogen corticosteroïden pas toegediend worden na een adequate afweging tussen voordeel en risico.

In postmarketingervaring is tumorlysissyndroom (TLS) gemeld bij patiënten met maligniteiten, waaronder hematologische maligniteiten en solide tumoren, na het gebruik van systemische corticosteroïden alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met tumoren met een hoge proliferatiesnelheid, een hoge tumorlast en een hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd en er dienen passende voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Informatie over hulpstoffen
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg/1 ml, 80 mg/2 ml en 200 mg/5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Pediatrische patiënten
De groei en ontwikkeling van zuigelingen en kinderen die langdurig met corticosteroïden behandeld worden, dient nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Groeiremming kan optreden bij kinderen die gedurende lange tijd worden behandeld met glucocorticoïden in gespreide dagdosis. Alleen bij zeer ernstige indicaties is een dergelijk schema geoorloofd.

Zuigelingen en kinderen die langdurig met corticosteroïden behandeld worden, lopen een bijzonder risico van een verhoging van de intracraniële druk.

Hoge doses corticosteroïden kunnen bij kinderen pancreatitis veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Methylprednisolon is een substraat van de enzymen van het cytochroom P450 (CYP) en wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP3A4-enzym. CYP3A4 is het dominante enzym van de meest voorkomende CYP-subfamilie in de lever van volwassen mensen. Het katalyseert 6β-hydroxylatie van steroïden, de essentiële eerste metabole stap (fase 1) voor zowel endogene als synthetische corticosteroïden. Veel andere stoffen zijn eveneens substraten van CYP3A4; sommige daarvan (net als andere geneesmiddelen) veranderen het metabolisme van glucocorticoïden door inductie (upregulatie) of remming van het CYP3A4- enzym.

CYP3A4-REMMERS, zoals ketoconazol, itraconazol, clarithromycine en pompelmoessap, verlagen over het algemeen de leverklaring en verhogen de plasmaconcentratie van methylprednisolon. Bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer dient de dosis van methylprednisolon mogelijk te worden verlaagd om steroïdtoxiciteit te voorkomen.

CYP3A4-INDUCTOREN, zoals rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne, verhogen over het algemeen de leverklaring en verlagen de plasmaconcentratie van methylprednisolon. Bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4-inductor kan een verhoging van de dosis van methylprednisolon nodig zijn om het gewenste resultaat te bereiken.

Bij gelijktijdige toediening van een ander CYP3A4-substraat kan de leverklaring van methylprednisolon beïnvloed worden; in dat geval dient de dosering navenant te worden aangepast. Het is mogelijk dat de bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van deze geneesmiddelen in monotherapie vaker optreden wanneer ze worden gecombineerd.

Methylprednisolon reageert eveneens met een aantal geneesmiddelen zonder verband met metabolisering door CYP3A4.

Belangrijke interacties/effecten van het geneesmiddel of stoffen met methylprednisolon

Klasse of type geneesmiddel - GENEESMIDDEL of STOF	**Interactie of effect**
Antibacterieel - ISONIAZIDE	CYP3A4-REMMER. Daarnaast kan methylprednisolon leiden tot een stijging van de acetylatiesnelheid en klaring van isoniazide.
Antibiotica, antituberculose - RIFAMPICINE	CYP3A4-INDUCTOR
Orale anticoagulantia (Vitamine K-antagonisten en niet-vitamine K-antagonisten)	De invloed van gelijktijdig gebruik van methylprednisolon met orale anticoagulantia kan variëren. Er zijn meldingen geweest van zowel verminderde als versterkte effecten van deze anticoagulantia bij gelijktijdig gebruik met corticosteroïden. Zodoende dient de mate van coagulatie goed te worden gecontroleerd om het gewenste anticoagulatie-effect te behouden.
Anticonvulsiva - CARBAMAZEPINE	CYP3A4-INDUCTOR (en SUBSTRAAT)
Anticonvulsiva - FENOBARBITAL - FENYTOÏNE	CYP3A4-INDUCTOREN
Anticholinergica - NEUROMUSCULAIRE BLOKKERS	Corticosteroïden kunnen invloed hebben op de werking van anticholinergica. 1) Acute myopathie is waargenomen bij gelijktijdig gebruik van hoge doses corticosteroïden en anticholinergica, zoals neuromusculaire blokkers (zie voor meer informatie rubriek 4.4: Effecten op het skeletspierstelsel). 2) Er is melding geweest van een antagonistisch effect van de neuromusculair blokkerende werking van pancuronium en vecuronium bij patiënten die corticosteroïden gebruiken. Deze interactie kan zich voordoen bij alle competitieve neuromusculaire blokkers.
Anticholinesterases	Steroïden kunnen de effecten van anticholinesterases (bijvoorbeeld neostigmine of pyridostigmine) verminderen bij myasthenia gravis en een aanval van myasthenie veroorzaken.
Antidiabetica	Omdat corticosteroïden de bloedglucoseconcentraties kunnen verhogen, is dosisaanpassing van antidiabetische middelen wellicht noodzakelijk.
Anti-emetica - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-REMMERS (en SUBSTRATEN)
Antifungaal - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT)
Antiviraal HIV-PROTEASEREMMERS	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT) 1) Hiv-proteaseremmers, zoals indinavir en ritonavir, kunnen de plasmaconcentraties van corticosteroïden verhogen. 2) Corticosteroïden kunnen het metabolisme van hiv-proteaseremmers induceren met gereduceerde plasmaconcentraties tot gevolg.
Farmacokinetische versterkers - COBICISTAT	CYP3A4-REMMERS Farmacokinetische versterkers remmen de activiteit van CYP3A4, hetgeen resulteert in een vermindering van de leverklaring en een verhoging van de plasmaconcentratie van corticosteroïden. Een aanpassing van de corticosteroïddosis kan vereist zijn (zie rubriek 4.4).
Aromataseremmers - AMINOGLUTETHIMIDE	Aminoglutethimide-geïnduceerde bijniersuppressie kan de endocriene veranderingen, die door langdurige glucocorticoïdtherapie worden veroorzaakt, mogelijk verergeren.

Calciumkanaalblokkers - DILTIAZEM	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT)
Anticonceptiva (oraal) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHISTERON	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT)
- POMPELMOESSAP	CYP3A4-REMMER
Immunosuppressiva - CICLOSPORINE	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT) 1) Wederzijdse remming van het metabolisme treedt op bij gelijktijdige toediening van ciclosporine en methylprednisolon, wat kan leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van een of beide geneesmiddelen. Mogelijk treden bijwerkingen van ieder afzonderlijk geneesmiddel dan ook eerder op bij gelijktijdige toediening. 2) Convulsies bij gelijktijdige toediening van methylprednisolon en ciclosporine zijn gemeld.
Immunosuppressiva - CYCLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	CYP3A4-SUBSTRAAT
Macrolide antibiotica - CLARITHROMYCINE - ERYTHROMYCINE	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT)
Macrolide antibiotica - TROLEANDOMYCINE	CYP3A4-REMMER
NSAID's (niet-steroïdale ontstekingsremmers) - Acetylsalicylzuur in hoge dosis	1) Een verhoogde incidentie van bloedingen en ulceratie in het maag-darmstelsel is mogelijk bij gelijktijdige toediening van corticosteroïden en NSAID's. 2) Methylprednisolon kan de klaring van hoge doses acetylsalicylzuur verhogen, hetgeen kan leiden tot verlaagde salicylaatserumspiegels. Staken van de behandeling met methylprednisolon kan leiden tot verhoogde salicylaatserumspiegels en een verhoogd risico van salicylaattoxiciteit. 3) Voorzichtigheid is geboden wanneer bij hypoprotrombinemie acetylsalicylzuur wordt gebruikt tijdens een corticotherapie
Kaliumverlagende middelen	Bij gelijktijdige toediening van corticosteroïden en kaliumverlagende middelen (zoals thiaziden en aanverwante, lisdiuretica) dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd om hypokaliëmie te voorkomen. Er is een verhoogd risico van glucose-intolerantie wanneer glucocorticoïden worden gecombineerd met diuretica die thiazide bevatten. Er is ook een verhoogd risico van hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden en amfotericine B, xanthenen of bèta$_2$-mimetica.
Antibacterieel - Chinolonen	Bij gelijktijdige toediening van chinolonen neemt het risico van tendinitis toe.
Antihypertensiva	Gelijktijdige toediening van antihypertensiva kan leiden tot een partieel verlies van de controle over de hypertensie doordat het mineralocorticoïde effect van het corticosteroïd kan leiden tot bloeddrukverhoging.
Hartglycosiden - DIGOXINE	De toxiciteit van hartglycosiden, zoals digoxine en verwante producten, kan toenemen bij gelijktijdig gebruik met corticosteroïden, doordat het mineralocorticoïde effect kaliumverlies kan induceren.
METHOTREXAAT	Methotrexaat kan het effect van methylprednisolon beïnvloeden door een synergetisch effect op de ziektetoestand. Dit kan een dosisverlaging van het corticosteroïd toelaten.
Sympathicomimetica	Methylprednisolon kan de respons op sympathicomimetica, zoals salbutamol, doen toenemen. Dit kan de doeltreffendheid, maar ook de potentiële toxiciteit van sympathicomimetica verhogen.
FENYLBUTAZON	Gelijktijdige toediening van fenylbutazon kan het metabolisme induceren en zodoende de activiteit van de corticoïden verminderen.
Vaccins	Toediening van verzwakt levende vaccins is niet aanbevolen bij patiënten die immunosuppressieve doses van corticosteroïden toegediend krijgen. Geïnactiveerde en biogenetisch bekomen vaccins mogen wel aan deze patiënten worden toegediend; de therapeutische reactie op deze vaccins kan echter verminderd zijn of ze kunnen zelfs ondoeltreffend zijn. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve doses van corticosteroïden ontvangen, mogen de nodige immunisatieprocedures ondernomen worden (zie rubriek 4.4).

Bij de behandeling van neoplastische aandoeningen zoals leukemie en lymfomen, wordt methylprednisolon gewoonlijk gebruikt in combinatie met alkylerende middelen, antimetabolieten en vinca-alkaloïden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van methylprednisolonacetaat bij zwangere vrouwen. Corticosteroïden lijken geen geboorteafwijkingen te veroorzaken bij toediening aan zwangere vrouwen. Bij gebrek aan goede onderzoeken naar de effecten van methylprednisolonacetaat op de reproductie bij de mens mag dit geneesmiddel alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt na een zorgvuldige beoordeling van de baten-risicoverhouding voor de moeder en de foetus.

Corticosteroïden dringen gemakkelijk doorheen de placenta. Uit een retrospectieve studie is een hogere incidentie van lager geboortegewicht gebleken bij zuigelingen van wie de moeder behandeld werd met corticosteroïden. Bij de mens is het risico op een laag geboortegewicht schijnbaar gerelateerd aan de dosis en kan het worden geminimaliseerd door lagere doses corticosteroïden toe te dienen.

Pasgeborenen van wie de moeder gedurende de zwangerschap behandeld werd met grote hoeveelheden corticosteroïden, dienen zorgvuldig onderzocht te worden op symptomen van bijnierinsufficiëntie. Bijnierinsufficiëntie bij pasgeborenen komt echter zelden voor bij zuigelingen die in de baarmoeder blootgesteld werden aan corticosteroïden.

Er zijn gevallen van cataract waargenomen bij zuigelingen van wie de moeder tijdens de zwangerschap een langdurige corticotherapie had gekregen.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als tijdens de zwangerschap een langdurige corticotherapie dient te worden stopgezet (zoals andere chronische behandelingen), dient deze therapie geleidelijk te worden afgebouwd (zie rubriek 4.2). In bepaalde gevallen (bijvoorbeeld substitutietherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie) kan het echter nodig zijn om de behandeling verder te zetten of de dosis zelfs te verhogen.

Borstvoeding
Corticosteroïden worden uitgescheiden in de moedermelk.

De corticosteroïden die in de moedermelk worden uitgescheiden kunnen de groei remmen en de productie van endogene glucocorticoïden beïnvloeden bij zuigelingen die borstvoeding krijgen.
Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven na een zorgvuldige beoordeling van de baten-risicoverhouding voor de moeder en de pasgeborene/zuigeling.

Vruchtbaarheid
Uit dieronderzoek is gebleken dat corticosteroïden de vruchtbaarheid beïnvloeden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het effect van corticosteroïden op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen is niet systematisch bestudeerd. Bijwerkingen, zoals duizeligheid, draaiduizeligheid, gezichtsstoornissen en vermoeidheid zijn mogelijk na een behandeling met corticosteroïden. In voorkomend geval mogen de patiënten geen voertuig besturen of machines bedienen.
Hoewel gezichtsstoornissen tot de zeldzame bijwerkingen behoren, dienen patiënten die voertuigen besturen of machines bedienen hiervan op de hoogte te zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De volgende bijwerkingen zijn typisch bij systemische corticosteroïden. Bij het begin van de behandeling kunnen zich overgevoeligheidsreacties voordoen. Ernstige infecties, waaronder opportunistische infecties, kunnen zich ook voordoen bij behandeling met corticosteroïden. Andere medicamenteuze bijwerkingen zijn: convulsie, pathologische en vertebrale compressiefracturen, ulcus pepticum met perforatie of bloeding, peesruptuur, psychische of psychotische stoornissen, Cushingoïde verschijnselen, verstoorde glucosetolerantie, steroïdontwenningssyndroom, hypertensie, myopathie, glaucoom, cataract, huiduitslag, vochtretentie, buikpijn, misselijkheid, hoofdpijn en duizeligheid.

Tabel met bijwerkingen
Algemene bijwerkingen kunnen worden waargenomen. Ze doen zich zelden voor bij behandeling op heel korte termijn, maar dienen niettemin aandachtig te worden opgespoord; dit is trouwens inherent aan elke corticotherapie en is dus geenszins specifiek voor een bepaald product.

De mogelijke algemene bijwerkingen van glucocorticoïden zoals methylprednisolon zijn:

De volgende bijwerkingen worden vermeld volgens de MedDRA-indeling per systeem/orgaanklasse en in volgorde van frequentie:

Systeem/orgaanklasse	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Opportunistische infectie, infectie, infectie op de injectieplaats, peritonitis*.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukocytose.
Immuunsysteemaandoeningen	Geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie.
Endocriene aandoeningen	Syndroom van Cushing, onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, steroïdontwenningssyndroom.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Metabole acidose, epidurale lipomatose, natriumretentie, vochtretentie, hypokaliëmische alkalose, dyslipidemie, verstoorde glucosetolerantie, verhoogde insulinebehoefte (of behoefte aan orale hypoglykemische middelen bij diabetici), lipomatose, toegenomen eetlust (wat kan resulteren in gewichtstoename).
Psychische stoornissen	Affectieve stoornis (inclusief depressieve stemming, euforische stemming, affectlabiliteit, psychologische afhankelijkheid, zelfmoordgedachten), psychotische stoornissen (inclusief manie, waandenkbeelden, hallucinaties en schizofrenie), mentale stoornissen, persoonlijkheidsverandering, verwarde toestand, angst, stemmingswisselingen, abnormaal gedrag, insomnia, prikkelbaarheid.
Zenuwstelselaandoeningen	Toegenomen intracraniële druk (met papiloedeem [benigne intracraniële hypertensie]), convulsies, amnesie, cognitieve stoornis, duizeligheid, hoofdpijn.
Oogaandoeningen	Chorioretinopathie, zeldzame gevallen van blindheid verband houdend met een intralesionale behandeling in het gebied van het aangezicht en hoofd, cataract, glaucoom, exoftalmie, wazig zien (zie ook rubriek 4.4).
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo.
Hartaandoeningen	Congestief hartfalen (bij daarvoor gevoelige patiënten).
Bloedvataandoeningen	Trombotische voorvallen, hypertensie, hypotensie, overmatig blozen.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pulmonale embolie, aanhoudende hik.
Maagdarmstelselaandoeningen	Ulcus pepticum (met mogelijke perforatie en bloeding van het ulcus pepticum), darmperforatie, maagbloeding, pancreatitis, ulceratieve oesofagitis, oesofagitis, buikpijn, opgezette buik, diarree, dyspepsie, misselijkheid, braken.
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis, toename van de leverenzymen (bijv. SGOT en SGPT)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angio-oedeem, hirsutisme, petechiae, ecchymose, huidatrofie, erytheem, hyperhidrose, huidstriae, huiduitslag, pruritus, urticaria, acne, huidhyperpigmentatie, huidhypopigmentatie, panniculitis[β]. .
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte, myalgie, myopathie, spieratrofie, osteoporose, osteonecrose, pathologische fractuur, neuropathische artropathie, artralgie, groeivertraging, pijnopflakkering na injectie (na intra-articulaire, peri-articulaire en peesschede-injecties)[a].
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Onregelmatige menstruatie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Steriel abces, vertraagde wondgenezing, perifeer oedeem, vermoeidheid, malaise, reactie op de injectieplaats.
Onderzoeken	Verhoogde intra-oculaire druk, afgenomen koolhydraattolerantie, afgenomen bloed-kalium, verhoogd calciumgehalte in urine, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd bloedureum, onderdrukking van reacties op huidtesten.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Peesruptuur (vooral de Achillespees), vertebrale compressiefractuur.

* Peritonitis kan het voornaamste teken of symptoom zijn van een maagdarmstelselaandoening zoals een perforatie, obstructie of pancreatitis (zie rubriek 4.4).

[a] Geen MedDRA-voorkeursterm

β Er zijn enkele gevallen van panniculitis gemeld na dosisverlaging of stopzetting van de behandeling, vooral na langdurige behandeling met hoge doseringen. Panniculitis komt vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen en de meeste gevallen verdwijnen spontaan.

In situ toediening
Het geneesmiddel wordt geresorbeerd vanuit de plaats van toediening naar de algemene bloedsomloop. Daarom dient voldoende aandacht besteed te worden aan de hierboven vermelde algemene bijwerkingen.
Bij lokale toediening kan bovendien dermale en subdermale atrofie optreden. Hoewel kristallen van corticosteroïden in de huid inflammatoire reacties kunnen onderdrukken, kan hun aanwezigheid desintegratie van cellulaire elementen en fysiologische veranderingen in de basissubstantie van het bindweefsel veroorzaken. De daaruit voortvloeiende dermale en subdermale veranderingen kunnen op de plaats van de injectie inzinkingen in de huid veroorzaken.
De graad van deze reactie hangt af van de hoeveelheid ingespoten corticosteroïden (zie rubriek 4.4). De regeneratie is meestal volledig na enkele maanden of nadat alle kristallen van het corticosteroïd geabsorbeerd zijn.

Bijwerkingen gemeld bij bepaalde gecontra-indiceerde toedieningswijzen:
Intrathecaal/epiduraal: arachnoïditis, functionele gastro-intestinale aandoening/blaasdisfunctie, hoofdpijn, meningitis, paraparese/paraplegie, convulsies, zintuiglijke stoornissen. De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend.
Intranasaal
Tijdelijke of definitieve gezichtsstoornissen gaande tot blindheid; allergische reacties; rinitis.
Oftalmisch
Tijdelijke of definitieve gezichtsstoornissen gaande tot blindheid; verhoging van de intra-oculaire druk, oculaire en peri-oculaire ontsteking en allergische reacties, infecties, residu of atrofie ter hoogte van de injectieplaats.
Diverse injectieplaatsen
(hoofdhuid, orofarynx, ganglion sphenopalatinus): blindheid.

Pediatrische patiënten
Naar verwachting zijn de frequentie, het type en de ernst van de meeste bijwerkingen dezelfde als bij volwassenen, met uitzondering van stemmingswisselingen, abnormaal gedrag en insomnia, die vaker voorkomen bij kinderen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproductenwww.

fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen:
Er bestaat geen klinisch syndroom van acute overdosering met methylprednisolonacetaat.

Behandelbeleid:
Gevallen van acute toxiciteit en/of overlijden als gevolg van overdosering met corticosteroïden zijn zeldzaam. In geval van overdosering is er geen specifiek tegengif beschikbaar; de behandeling zal ondersteunend en symptomatisch zijn.

Methylprednisolon is dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticoïden. ATC-code: H02AB04

Werkingsmechanisme
Depo-Medrol is een steriele suspensie voor injectie van methylprednisolonacetaat, een synthetisch glucocorticoïd met een krachtige en langdurige ontstekingsremmende, immunosuppressieve en anti-allergische werking en een ontstekingsremmende werking die sterker is dan prednisolon. Het veroorzaakt ook minder vocht- en natriumretentie dan prednisolon. Depo-Medrol kan zowel I.M. voor een verlengde systemische werking als in situ voor een lokale behandeling toegediend worden. De langdurige werking van Depo-Medrol wordt verklaard door de vertraagde afgifte van het werkzame bestanddeel.

Methylprednisolonacetaat heeft de algemene eigenschappen van het glucocorticoïd methylprednisolon, maar is minder oplosbaar en wordt minder snel gemetaboliseerd, wat zijn langdurige werking verklaart.
Glucocorticoïden diffunderen door de celmembranen en vormen complexen met specifieke receptoren in het cytoplasma. Deze complexen dringen dan in de celkern binnen, binden aan DNA (chromatine) en stimuleren de transcriptie van boodschapper-RNA en de hierop volgende proteïnesynthese van diverse enzymen die uiteindelijk verantwoordelijk zouden zijn voor de talrijke effecten die na systemisch gebruik van glucocorticoïden worden waargenomen. Naast hun belangrijke invloed op het ontstekings- en immuunproces beïnvloeden de glucocorticoïden eveneens het koolhydraat-, eiwit- en vetmetabolisme. Ten slotte hebben ze ook een invloed op het cardiovasculaire systeem, de skeletspieren en het centrale zenuwstelsel.

- Invloed op het ontstekings- en immuunproces:
  De ontstekingswerende, immunosuppressieve en anti-allergische eigenschappen van glucocorticoïden zijn verantwoordelijk voor een zeer groot gedeelte van de therapeutische toepassingen. De belangrijkste aangrijpingspunten van deze eigenschappen zijn:
- vermindering van de immuunactieve cellen ter hoogte van de ontstekingshaard;
- verminderde vasodilatatie;
- stabilisatie van de lysosomale membranen;
- inhibitie van de fagocytose;
- verminderde productie van prostaglandines en verwante stoffen.

Een dosis van 4,4 mg methylprednisolonacetaat (4 mg methylprednisolon) heeft een glucocorticoïd (ontstekingsremmend) effect dat overeenkomt met 20 mg hydrocortison.
Methylprednisolon heeft slechts een minimale mineralocorticoïde werking (200 mg methylprednisolon is equivalent aan 1 mg desoxycorticosteron).

- Invloed op het koolhydraat- en eiwitmetabolisme:
  Glucocorticoïden stimuleren het eiwitkatabolisme. De vrijgekomen aminozuren worden in de lever door middel van het neoglucogeneseproces omgezet in glucose en glycogeen. De glucoseopname in perifeer weefsel vermindert, wat aanleiding geeft tot hyperglykemie en glucosurie, vooral bij patiënten met aanleg voor diabetes.

- Invloed op het vetmetabolisme:
  Glucocorticoïden werken lipolytisch. Deze lipolyse is het duidelijkst ter hoogte van de ledematen. Tevens hebben zij een lipogenetisch effect dat vooral optreedt ter hoogte van de romp, de nek en het hoofd. Dit alles heeft een herverdeling van de vetdepots tot gevolg.

Farmacodynamische effecten
De maximale farmacologische werkzaamheid van glucocorticoïden wordt later bereikt dan de piekserumspiegels en dit schijnt erop te wijzen dat de meeste effecten van deze stoffen niet op een rechtstreekse medicamenteuze werking berusten, maar wel op een wijziging van de enzymenwerkzaamheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Methylprednisolonacetaat wordt tot zijn actieve vorm gehydrolyseerd door serumcholinesterasen. Bij de mens vertoont methylprednisolon een zwakke binding met albumine en transcortine. Ongeveer 40 tot 90% van het geneesmiddel wordt gebonden. De intracellulaire activiteit van de glucocorticoïden resulteert in een duidelijk verschil tussen de plasmahalfwaardetijd en de farmacologische halfwaardetijd. De farmacologische activiteit blijft aanhouden nadat meetbare plasmaspiegels zijn verdwenen.

De duur van de ontstekingsremmende activiteit stemt ongeveer overeen met de onderdrukkingsduur van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HHB).
Een I.M. injectie van 40 mg/ml geeft na ongeveer 7,3 ± 1 uur (T_{max}) een methylprednisolonserumpiek van ongeveer 1,48 ± 0,86 µg/100 ml (C_{max}). De halfwaardetijd bedraagt in dit geval 69,3 uur. De HHB-as kan na eenmalige I.M. toediening van 40 tot 80 mg methylprednisolonacetaat gedurende 4 tot 8 dagen onderdrukt worden.
Een intra-articulaire injectie van 40 mg in beide knieën (totale dosis 80 mg) geeft na 4 tot 8 uur een methylprednisolonserumpiek van ongeveer 21,5 µg/100 ml. Na intra-articulaire injectie tonen de duur van de HHB-asonderdrukking en de methylprednisolonserumwaarden aan dat methylprednisolonacetaat gedurende ongeveer 7 dagen vanuit het gewricht naar de bloedsomloop diffundeert.

Het metabolisme van methylprednisolon gebeurt ter hoogte van de lever en is kwalitatief gezien gelijkwaardig aan dat van cortisol. De belangrijkste metabolieten zijn 20-bèta-hydroxymethylprednisolon en 20-bèta-hydroxy-6-alfa-methylprednison. De metabolieten worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden als glucuroniden, sulfaten en niet-geconjugeerde verbindingen. Deze conjugatiereacties vinden hoofdzakelijk plaats in de lever en ook enigszins in de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering duiden niet op een speciaal risico. De in de studies met herhaalde doses vastgestelde toxiciteitgegevens zijn dezelfde als deze die te verwachten zijn bij aanhoudende blootstelling aan exogene bijnierschorssteroïden.

Carcinogeen potentieel:
Methylprednisolon is niet op een formele manier beoordeeld in onderzoeken op het gebied van carcinogeniciteit bij knaagdieren. Er zijn tests uitgevoerd met andere glucocorticoïden om de carcinogeniciteit te testen bij muizen en ratten, met variabele resultaten. De gepubliceerde gegevens geven echter aan dat verscheidene vergelijkbare glucocorticoïden zoals meer bepaald budesonide, prednisolon en triamcinolonacetonide, de incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen na orale toediening in het drinkwater bij mannelijke ratten kunnen verhogen. Dergelijke carcinogene effecten kwamen voor bij doses die lager waren dan de klinisch gangbare doses uitgedrukt in mg/m².

Mutageen potentieel:
Op basis van de beperkte studies bij bacteriële cellen en zoogdiercellen zijn er geen aanwijzingen voor gen- en chromosoommutaties.

Reproductietoxiciteit:
Het is aangetoond dat corticosteroïden de vruchtbaarheid verminderen bij toediening aan ratten.
Bij ratten induceert corticosteron een verkleining van de zaadknoppen, een afname van het aantal innestelingen en van het aantal levende foetussen.

Corticosteroïden zijn teratogeen gebleken bij tal van soorten na toediening van doses die equivalent zijn aan de dosis voor mensen. Uit reproductieonderzoek bij dieren blijkt dat glucocorticoïden zoals methylprednisolon misvormingen (schisis, skeletmisvormingen) en intra-uteriene groeiachterstand kunnen veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogol 3350; myristylgammapicolinechloride; natriumchloride; water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

60 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C– 25°C).

De uiterste gebruiksdatum (maand/jaar) is vermeld op de verpakking na "EXP" (EXP = uiterste gebruiksdatum).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Depo-Medrol 40 mg/1 ml suspensie voor injectie (40 mg/ml) is beschikbaar in dozen met ofwel één (of drie) injectieflacon(s) van 1 ml ofwel één (of drie) injectiespuit(en) van 1 ml.
Depo-Medrol 80 mg/2 ml suspensie voor injectie (40 mg/ml) is beschikbaar in dozen met één injectieflacon van 2 ml of één injectiespuit van 2 ml.
Depo-Medrol 200 mg/5 ml suspensie voor injectie (40 mg/ml) is beschikbaar in dozen met één injectieflacon van 5 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen dienen voor toediening visueel onderzocht te worden op eventuele aanwezigheid van partikels en verkleuring. Het toepassen van een strikt steriele techniek is noodzakelijk om iatrogene infecties te voorkomen. Dit product is niet geschikt voor intraveneuze, intrathecale, epidurale intranasale, oftalmische toediening en diverse injectieplaatsen (hoofdhuid, orofarynx, ganglion sphenopalatinus). Deze injectieflacon niet gebruiken voor toediening van meerdere dosissen. Na toediening van de gewenste dosis dient de resterende hoeveelheid suspensie weggegooid te worden.

Richtlijnen voor het gebruik van de spuit:
Goed schudden vóór gebruik om een uniforme suspensie te bekomen.
1. Verwijder het beschermdopje
2. Bevestig de naald op de spuit
3. Verwijder de beschermhuls van de naald. De spuit is klaar voor gebruik.



De spuit na gebruik wegwerpen en niet opnieuw gebruiken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Depo-Medrol 40 mg/1 ml suspensie voor injectie (injectieflacons): BE124537
Depo-Medrol 80 mg/2 ml suspensie voor injectie (injectieflacons): BE124521
Depo-Medrol 200 mg/5 ml suspensie voor injectie (injectieflacons): BE124512
Depo-Medrol 40 mg/1 ml suspensie voor injectie (injectiespuiten): BE061844
Depo-Medrol 80 mg/2 ml suspensie voor injectie (injectiespuiten): BE061835

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Depo-Medrol 40 mg/1 ml, 80 mg/2 ml, 200 mg/5 ml suspensie voor injectie (injectieflacons): 31 mei 1963.
Depo-Medrol 40 mg/1 ml, 80 mg/2 ml suspensie voor injectie (injectiespuiten): 14 oktober 1971.

Datum van laatste verlenging: 09 november 2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025

25L10