Medrol A

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MEDROL 4 mg Tabletten
MEDROL PAK 4 mg Tabletten
MEDROL A 16 mg Tabletten
(methylprednisolon)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is methylprednisolon.
Elke tablet Medrol 4 mg en Medrol PAK 4 mg bevat 4 mg methylprednisolon.
Elke tablet Medrol A 16 mg bevat 16 mg methylprednisolon.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet Medrol 4 mg en Medrol PAK 4 mg bevat 80 mg lactose monohydraat en 1,50 mg sucrose.
Elke tablet Medrol A 16 mg bevat 159 mg lactose monohydraat en 2,80 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

MEDROL (methylprednisolon) is aangewezen in de volgende gevallen:

NIET-ENDOCRIENE STOORNISSEN

1. Reumatische aandoeningen
   Als adjuvansbehandeling voor toediening op korte termijn (om de patiënt over een acute aanval of exacerbatie heen te helpen) bij:

– Arthritis psoriatica
– Reumatoïde artritis, met inbegrip van de juveniele vorm (in sommige gevallen kan een laaggedoseerde onderhoudsbehandeling noodzakelijk zijn)
– Spondylitis ankylopoietica
– Abarticulaire inflammaties (zoals acute en subacute bursitis, acute aspecifieke tenosynovitis en epicondilytis)
– Acute artritis (bij jicht, posttraumatisch)
– Synovitis bij osteoartritis

2. Collageenziekten
   Tijdens een exacerbatie of als onderhoudsbehandeling in bepaalde gevallen van:

– Systemische lupus erythematosus
– Systemische dermatomyositis (polymyositis)
– Polymyalgia rheumatica
– Reuzencel-arteriitis

3. Dermatologische aandoeningen

– Pemphigus
– Dermatitis herpetiformis bullosa
– Ernstige erythema multiforme (syndroom van Stevens-Johnson)
– Dermatitis exfoliativa
– Mycosis fungoides
– Ernstige psoriasis
– Ernstige dermatitis seborrhoeica

4. Allergische toestanden
   Controle van ernstige of invaliderende allergische toestanden, die niet reageren op adequate conventionele therapieën bij:

– Seizoengebonden of chronische allergische rinitis
– Serumziekte
– Asthma bronchiale
– Medicamenteuze allergie
– Contactdermatitis
– Atopische dermatitis

5. Oogaandoeningen
   Ernstige acute en chronische oogaandoeningen van allergische en inflammatoire aard zoals:

– Allergische ulcus marginalis cornea
– Herpes zoster ophthalmicus
– Ontsteking van het voorste oogsegment
– Diffuse uveitis posterior en choroiditis
– Sympathische oftalmie
– Allergische conjunctivitis
– Keratitis
– Chorioretinitis
– Neuritis optica
– Iritis en iridocyclitis

6. Ademhalingsstelselaandoeningen

– Symptomatische pulmonale sarcoidosis
– Syndroom van Loeffler, indien klassieke middelen geen effecten hebben geresulteerd
– Berylliosis
– Fulminerende of gedissemineerde longtuberculose bij gelijktijdige toediening van adequate tuberculostatica
– Aspiratiepneumonie

7. Hematologische stoornissen

– Idiopathische trombocytopenische purpura bij volwassenen
– Secundaire trombocytopenie bij volwassenen
– Verworven (auto-immune) anaemia haemolytica
– Erytroblastopenie
– Congenitale anaemia hypoplastica

8. Neoplastische aandoeningen
   Voor de palliatieve behandeling van:

– Leukemieën en lymfomen bij volwassenen
– Acute leukemieën bij kinderen

9. Oedemateuze toestanden
   Voor de inductie van diurese of remissie van proteïnurie bij nefrotisch syndroom, zonder uremie, van het idiopathische type of veroorzaakt door lupus erythematosus

10. Gastro-intestinale aandoeningen
Om de patiënt over een kritische periode van de aandoening te helpen bij:

– Colitis ulcerosa
– Ziekte van Crohn

11. Zenuwstelsel

– Acute exacerbaties van multiple sclerose
– Oedeem bij hersentumoren

12. Diverse aandoeningen

– Meningitis tuberculosa met dreigend of reeds ingesteld subarachnoïdaal blok, in combinatie met adequate tuberculostatica
– Trichinosis met neurologische of myocardiale verwikkelingen
– Acute reumatische carditis

13. Orgaantransplantaties

ENDOCRIENE STOORNISSEN
– Primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
(Voor deze indicaties zijn hydrocortison of cortison de eerste keuzepreparaten. Synthetische analogen kunnen evenwel in bepaalde gevallen toegepast worden indien zij worden gecombineerd met mineralocorticoïden; bij kinderen is mineralocorticoïde-aanvulling bijzonder belangrijk.)
– Congenitale bijnierhyperplasie
– Sommige ernstige vormen van De Quervain subacute thyroïditis
– Hypercalcïemie bij kanker

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanvangsdosis van MEDROL tabletten ligt tussen 4 mg en 48 mg methylprednisolon per dag, afhankelijk van de behandelde aandoening. In minder ernstige gevallen zijn lagere doses doorgaans voldoende, terwijl bij bepaalde patiënten hogere aanvangsdoses vereist kunnen zijn. Hogedosistherapie kan aangewezen zijn in een aantal klinische situaties zoals hersenoedeem (200 mg à 1.000 mg/dag), orgaantransplantaties (tot 7 mg/kg/dag), en multiple sclerose. Bij de behandeling van acute exacerbaties van multiple sclerose is gebleken dat orale methylprednisolon-doses van 500 mg/dag gedurende 5 dagen of 1000 mg/dag gedurende 3 dagen effectief zijn. Indien na een redelijke termijn geen bevredigend klinisch resultaat wordt waargenomen, moet MEDROL worden stopgezet en moet naar een andere geschikte behandeling worden overgeschakeld. Indien een langdurige behandeling moet worden stopgezet is het aangewezen de doses geleidelijk aan te verminderen in plaats van de behandeling plotseling te onderbreken. Wanneer een gunstige reactie wordt waargenomen moet de geschikte onderhoudsdosis worden bepaald door de aanvangsdosis geleidelijk aan en op bepaalde tijdstippen te verminderen tot de minimale effectieve onderhoudsdosis wordt bereikt. De dosering van het geneesmiddel moet tevens voortdurend worden gecontroleerd. De gevallen waarin een aanpassing van de dosering noodzakelijk kan blijken, zijn:
– de wijzigingen van de klinische toestand volgend op remissies of exacerbaties van het ziekteproces
– de reactie van de patiënt op het geneesmiddel
– het resultaat van de blootstelling van de patiënt aan stress-situaties die geen rechtstreeks verband hebben met de behandelde aandoening.
In dit laatste geval kan het noodzakelijk zijn de MEDROL dosis gedurende bepaalde tijd te verhogen, rekening houdend met de toestand van de patiënt. Hierbij dient te worden onderstreept dat de doseringsbehoeften verschillend zijn en moeten worden aangepast aan de te behandelen aandoening en aan de reactie van de patiënt.

Gealterneerde behandeling (inname om de andere dag)
De gealterneerde behandeling is een corticosteroïd doseringsschema waarbij om de andere morgen het dubbele van de gebruikelijke dagelijkse dosis corticosteroïd wordt toegediend. Het doel van deze behandelingswijze is de patiënt, bij wie een langdurige behandeling met farmacologische doses vereist is, de gunstige werking van de corticoïden te bezorgen terwijl sommige bijwerkingen zoals hypofyso-adrenale remming, Cushing-achtige toestand, corticoïde onthoudingsverschijnselen en groeiremming bij kinderen tot een minimum worden beperkt.

Ouderen
Bij het inplannen van een behandeling bij ouderen dient, zeker als het een langdurige behandeling betreft, rekening te worden gehouden met het risico dat bijwerkingen van corticosteroïden bij ouderen ernstiger kunnen zijn, met name osteoporose, diabetes mellitus, hypertensie, gevoeligheid voor infecties en atrofie van de huid (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De dosering bij kinderen dient gebaseerd te zijn op de doseringsprincipes bij volwassenen (zie hierboven) en moet worden afgestemd op de ernst van de ziekte en de klinische respons. De behandeling moet worden beperkt tot de laagst noodzakelijke dosering waarmee op een zo kort mogelijke termijn een positieve respons wordt bereikt. Als de toediening van het geneesmiddel na een langdurige behandeling dient te worden onderbroken, is het raadzaam de doses geleidelijk te verminderen in plaats van de behandeling abrupt te staken.
Indien mogelijk dient de behandeling om de twee dagen als enkelvoudige dosis te worden toegediend (zie hierboven en rubriek 4.4).

Wijze van toediening
Orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Systemische schimmelinfecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere risicogroepen

Patiënten die tot de volgende risicogroepen behoren dienen onder streng medisch toezicht en gedurende een zo kort mogelijke periode behandeld te worden: kinderen, diabetici, hypertensieve patiënten, patiënten met psychiatrische antecedenten, patiënten met oculaire herpes simplex of zona met oculaire symptomen.

De duur van de behandeling dient in het algemeen zo kort mogelijk gehouden te worden. Bij chronische behandelingen is medisch toezicht aangewezen (zie Dosering en wijze van toediening). Het afbouwen van een langdurige behandeling dient eveneens onder medisch toezicht te gebeuren (progressieve afbouw, evaluatie van de bijnierschorsfunctie). De belangrijkste symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn asthenie, orthostatische hypotensie en depressie.

Immunosuppressieve effecten/verhoogde vatbaarheid voor infecties

Corticosteroïden kunnen de gevoeligheid voor infecties verhogen, sommige symptomen van infectie maskeren, bestaande infecties verergeren, het risico op reactivatie of verergering van latente infecties vergroten en tijdens het gebruik ervan kunnen tevens nieuwe infecties optreden. Bij de aanwending van corticosteroïden kan een verminderde resistentie optreden alsook een onvermogen om de infectie te lokaliseren. Infecties met een ziekteverwekker, zoals bacteriën, virussen, schimmels, protozoa of wormen, overal in het lichaam, kunnen geassocieerd zijn met het gebruik van corticosteroïden en dit alleen of in combinatie met andere immunosuppressieve stoffen die een effect hebben op de cellulaire immuniteit, humorale immuniteit of neutrofiele werking. Deze infecties kunnen mild, maar ook ernstig en in sommige gevallen zelfs fataal zijn.

Naarmate de corticoïddosis verhoogt, verhoogt het risico op infecties.Controleer op de ontwikkeling van infectie en overweeg indien nodig om de behandeling met corticosteroïden te staken of de dosering te verlagen.

Mensen die immunosuppressiva gebruiken, zijn gevoeliger voor infecties dan gezonde mensen. Waterpokken en mazelen, bijvoorbeeld, kunnen bij niet-geïmmuniseerde kinderen of volwassenen die corticosteroïden gebruiken, ernstig of zelfs fataal zijn.

Toediening van vaccins op basis van levend of levend verzwakte virussen is niet aanbevolen bij patiënten die immunosuppressieve doses van corticosteroïden toegediend krijgen. Dode of geïnactiveerde en biogenetisch bekomen vaccins mogen wel aan deze patiënten worden toegediend; de therapeutische reactie op deze vaccins kan echter verminderen of ze kunnen zelfs ondoeltreffend zijn. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve doses van corticosteroïden ontvangen mogen de nodige immunisatieprocedures ondernomen worden.

Het gebruik van corticosteroïden bij actieve tuberculose moet beperkt blijven tot gevallen van fulminerende of gedisseminеerde tuberculose waarbij het corticosteroïd wordt gecombineerd met een aangepaste antituberculeuze behandeling. Wanneer de corticosteroïden worden gebruikt bij patiënten met latente tuberculose of positieve tuberculinereactie is een zorgvuldige controle noodzakelijk wegens mogelijke reactivering van de ziekte. Tijdens een langdurige corticotherapie zou aan deze patiënten een chemoprofylaxe moeten worden toegediend.

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

De meningen zijn verdeeld over de rol van corticosteroïden bij septische shock, aangezien de eerste studies zowel gunstige als schadelijke effecten rapporteren. In een recentere studie is gesuggereerd dat de aanvullende toediening van corticosteroïden heilzaam zou kunnen zijn voor patiënten in een septische shock die lijden aan bijnierinsufficiëntie. In elk geval wordt het routinematig gebruik van corticosteroïden bij septische shock niet aangeraden en in een systematische review is geconcludeerd dat het kortdurende gebruik van hoge doses corticosteroïden niet geïndiceerd is. Meta-analyses en een literatuuronderzoek suggereren echter dat een langere behandeling (5-11 dagen) met corticosteroïden in lage doses de mortaliteit zou kunnen verlagen, met name bij patiënten die aan een septische shock lijden en een behandeling met vasopressoren nodig hebben.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische reacties (bijvoorbeeld Quincke-oedeem) zijn mogelijk.

Aangezien zich in zeldzame gevallen huidreacties en anafylactische/anafylactoïde reacties hebben voorgedaan bij patiënten die parenteraal corticotherapie kregen toegediend, dienen vóór toediening van dit product alle nodige maatregelen te worden getroffen, vooral als de patiënt al eerder een allergische reactie heeft gehad op een vergelijkbaar geneesmiddel.

Dit geneesmiddel bevat lactose vervaardigd van koemelk. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een bekende of vermoede overgevoeligheid voor koemelk, de bestanddelen ervan of andere zuivelproducten omdat deze sporen van melkbestanddelen kunnen bevatten.
Endocriene aandoeningen

Bij patiënten onder corticotherapie en onderworpen aan uitzonderlijke stress is een verhoging van de dosering van snelwerkende corticosteroïden aangewezen voor, tijdens en na de stress-situatie.

Het gebruik van farmacologische doses corticosteroïden gedurende langere perioden kan een onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier met zich meebrengen (secundaire bijnierschorsinsufficiëntie). De ernst en de duur van de adrenocorticale insufficiëntie variëren afhankelijk van de patiënt en hangen af van de dosis, de frequentie, het moment van toediening en de duur van de behandeling met glucocorticoïden. Dit effect kan

worden afgezwakt door de behandeling om de twee dagen toe te dienen (zie rubriek 4.2).

Plotselinge stopzetting van glucocorticoïden kan bovendien leiden tot acute bijnierinsufficiëntie met een mogelijk dodelijke afloop.

Geneesmiddelengebonden bijnierschorsinsufficiëntie kan worden beperkt door geleidelijke vermindering van de dosis. Dit type van relatieve insufficiëntie kan gedurende verschillende maanden na de stopzetting van de behandeling blijven bestaan. Daarom moet bij elke stress-situatie die zich tijdens deze periode voordoet opnieuw een hormoontherapie worden ingesteld.

Na plotselinge stopzetting van glucocorticoïden kan eveneens een steroïden-ontwenningssyndroom optreden, dat duidelijk losstaat van de bijnierschorsinsufficiëntie. Dit syndroom gaat gepaard met de volgende symptomen: anorexie, nausea, braken, lethargie, hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, desquamatie, myalgie, gewichtsverlies en/of hypotensie. Het lijkt erop dat deze effecten het gevolg zijn van de plotselinge verandering van de concentratie glucocorticoïden en niet van de lage corticosteroïdenniveaus.

Aangezien glucocorticoïden het syndroom van Cushing kunnen veroorzaken of verergeren, dienen deze middelen te worden vermeden bij patiënten met een dergelijk syndroom.

Bij patiënten met hypothyreoïdie wordt een toegenomen werking van de corticosteroïden waargenomen.

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.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Corticosteroïden, waaronder methylprednisolon, kunnen de glykemie verhogen, reeds bestaande diabetes verergeren en het risico op diabetes verhogen bij patiënten die langdurige corticotherapie krijgen.

Psychische stoornissen

Bij gebruik van corticotherapie kunnen psychische stoornissen optreden gaande van euforie, slapeloosheid, humeurigheid, persoonlijkheidsveranderingen en ernstige depressie tot duidelijk psychotische verschijnselen. Emotionele instabiliteit en reeds bestaande psychotische neigingen kunnen worden verergerd door corticosteroïden.

Met systemische steroïden kunnen zich potentieel ernstige psychische bijwerkingen voordoen (zie rubriek 4.8 Psychische stoornissen). De symptomen manifesteren zich meestal enkele dagen tot enkele weken na het begin van de behandeling. De meeste reacties verdwijnen na verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling, al kan een specifieke behandeling noodzakelijk blijken te zijn. Er zijn psychische effecten waargenomen na stopzetting van corticosteroïden; de frequentie hiervan is niet bekend. Patiënten/mantelzorgers dienen aangemoedigd te worden een arts te raadplegen als de patiënt last krijgt van psychische symptomen, vooral als hij/zij depressief lijkt of zelfmoordgedachten heeft. Patiënten/mantelzorgers moeten alert zijn op eventuele psychische problemen die zich tijdens of direct na een geleidelijke verlaging/stopzetting van systemische steroïden kunnen voordoen.

Zenuwstelselaandoeningen

Corticosteroïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met convulsieve stoornissen.

Corticosteroïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie ook de alinea over myopathie in de rubriek Effecten op het skeletspierstelsel).

Er zijn gevallen van epidurale lipomatose gemeld bij patiënten die corticotherapie kregen, meestal bij langdurige behandeling en toediening van hoge doses.

Oogaandoeningen

Corticosteroïden moeten met voorzichtigheid worden aangewend bij patiënten met oculaire herpes simplex wegens mogelijke corneaperforatie.

Langdurig gebruik van corticosteroïden kan leiden tot cataracta subcapsularis posterior, nucleair cataract (vooral bij kinderen), exoftalmie of een verhoogde intraoculaire druk die glaucoom met beschadiging van de gezichtszenuwen kan veroorzaken. Het gebruik van glucocorticoïden kan ook het optreden van secundaire ooginfecties bevorderen die te wijten zijn aan schimmels of virussen.

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, met mogelijke retinaloslating tot gevolg.

Hartaandoeningen

De bijwerkingen van glucocorticoïden op het cardiovasculaire systeem, zoals dyslipidemie en hypertensie, kunnen patiënten met cardiovasculaire risicofactoren die langdurig en met hoge doses worden behandeld, gevoeliger maken voor bijkomende cardiovasculaire bijwerkingen.
Corticosteroïden dienen bij deze patiënten derhalve verstandig te worden ingezet en er moet goed worden gekeken naar de verandering in het risico en de noodzaak van aanvullende hartmonitoring. Een gealterneerde behandeling met lage doses kan de incidentie van complicaties van corticotherapie doen afnemen.

Systemische corticosteroïden dienen met voorzichtigheid en uitsluitend indien het strikt noodzakelijk is, te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen.

Bloedvataandoeningen

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 stoornissen hebben of er aanleg voor hebben.

Corticosteroïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij hypertensieve patiënten.

Maagdarmstelselaandoeningen

Hoge doses corticosteroïden kunnen een acute pancreatitis veroorzaken.

De meningen zijn verdeeld over de verantwoordelijkheid van corticosteroïden voor de tijdens de behandeling opgemerkte gevallen van ulcus pepticum. Een behandeling met glucocorticoïden kan echter de symptomen van een ulcus pepticum maskeren zodat perforatie of hemorragie kan optreden zonder aanzienlijke pijn. Een behandeling met glucocorticoïden kan peritonitis maskeren, of andere tekenen of symptomen geassocieerd met maagdarmstelselaandoeningen, zoals een perforatie, obstructie of pancreatitis. Het gelijktijdige gebruik van corticoïden en NSAID's verhoogt het risico op een maagdarmulcus.

Corticosteroïden dienen met voorzichtigheid te worden aangewend bij aspecifieke colitis ulcerosa, wanneer er kans is op imminente perforatie, abces of andere pyogene infecties, diverticulitis, recente darmanastomosen, actief of latent ulcus pepticum.

Lever- en galaandoeningen

Er werden zelden lever- en galaandoeningen gemeld en deze waren in het merendeel van de gevallen reversibel na staking van de behandeling. Passende controle is derhalve noodzakelijk.

Effecten op het skeletspierstelsel

Acute myopathie is gemeld bij gebruik van hoge doses corticosteroïden, meestal bij patiënten die leden aan stoornissen in de neuromusculaire transmissie (bijv. myasthenia gravis) of bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met anticholinergica kregen zoals spierverslappers (bijv. pancuronium). Deze acute myopathie is gegeneraliseerd, kan de oog- en ademhalingsspieren aantasten en quadriparese veroorzaken. Verhogingen van de creatininekinase zijn mogelijk. Soms moet men weken tot jaren na de stopzetting van de behandeling met corticosteroïden wachten voordat er sprake is van een verbetering of klinisch herstel.

Osteoporose is een frequente, maar zelden herkende bijwerking eigen aan het langdurige 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

Middelmatige en hoge doses hydrocortison of cortison kunnen arteriële hypertensie, natrium- en waterretentie en een verhoogde kaliumafscheiding veroorzaken. Deze effecten doen zich minder vaak voor met synthetische derivaten, tenzij deze in hoge doses worden toegediend. Een natriumarm dieet en kaliumsupplementen kunnen nodig zijn. Alle corticosteroïden verhogen de calciumuitscheiding.

Er moet rekening gehouden worden met de corticotherapie bij de interpretatie van bepaalde biologische testen en parameters (o.a. huidtesten en schildklierhormoonspiegels).

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Systemische corticosteroïden zijn niet geïndiceerd en mogen derhalve niet worden gebruikt voor de behandeling van traumatisch hersenletsel. Uit een multicentrisch onderzoek bleek dat patiënten die methylprednisolonnatriumsuccinaat hadden gekregen 2 weken en 6 maanden na het trauma een hogere mortaliteit hadden dan patiënten die placebo hadden gekregen. Er is geen oorzakelijk verband met de behandeling met methylprednisolonnatriumsuccinaat vastgesteld.

Overige

Aangezien de complicaties van de behandeling met glucocorticoïden afhangen van de hoogte van de dosis en de duur van de behandeling, dient er voor elk individueel geval een baten-/risicobeoordeling plaats te vinden in termen van dosering, duur van de behandeling en toedieningsfrequentie (dagelijkse of gealterneerde toediening).

Voor de controle van de behandelde aandoening zou de laagst mogelijke dosis moeten worden gebruikt en wanneer verlaging van de dosis mogelijk is, moet deze geleidelijk zijn.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen verhoogt. 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 eventuele systemische corticosteroïde bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Acetylsalicylzuur en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met corticosteroïden.

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).

Er is een feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, gemeld na toediening van systemische corticosteroïden. Corticosteroïden mogen uitsluitend aan patiënten met een verdenking van feochromocytoom of een gediagnosticeerd feochromocytoom worden toegediend na een zorgvuldige baten-/risicobeoordeling.

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.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose- intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose- intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pediatrische patiënten

De groei en de ontwikkeling van pasgeborenen en kinderen die een langdurige behandeling met corticoïden ondergaan, moeten nauwgezet gecontroleerd worden.

Bij kinderen die gedurende lange tijd worden behandeld met glucocorticoïden in gespreide dagdoses kan groeiremming optreden. Alleen bij zeer ernstige indicaties is bijgevolg een dergelijk schema gewettigd. Deze bijwerking wordt meestal vermeden of tot een minimum herleid door toediening van glucocorticoïden volgens het gealterneerde schema (zie rubriek 4.2).

Zuigelingen en kinderen die langdurig met corticoïden worden behandeld, lopen een verhoogd risico op intracraniale hypertensie.

Hoge doses corticosteroïden kunnen bij kinderen een pancreatitis veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Methylprednisolon is een substraat 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 de 6ß-hydroxylatie van steroïden, de essentiële eerste metabole stap voor zowel endogene als synthetische corticosteroïden. Veel andere stoffen zijn eveneens substraten van CYP3A4. Sommige daarvan hebben (net als andere geneesmiddelen) aangetoond het metabolisme van glucocorticoïden te veranderen door inductie (upregulatie) of remming van het CYP3A4-enzym.

CYP3A4-REMMERS, zoals ketoconazol, itraconazol, claritromycine en pompelmoessap, verlagen over het algemeen de leverklaring en verhogen de plasmaconcentratie van methylprednisolon. Bij aanwezigheid van een CYP3A4-remmer dient de dosering van methylprednisolon eventueel 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 aanwezigheid van een CYP3A4-inductor dient de dosering van methylprednisolon eventueel te worden verhoogd om het gewenste effect te bereiken.

Bij aanwezigheid van een ander CYP3A4-substraat kan de leverklaring van methylprednisolon worden beïnvloed, waardoor een overeenkomstige dosisaanpassing nodig zal zijn. Mogelijk treden bijwerkingen van ieder afzonderlijk geneesmiddel eerder op bij gelijktijdige toediening.

Methylprednisolon heeft ook interacties met enkele andere geneesmiddelen die geen verband houden met de metabolisatie door CYP3A4.

In tabel 1 staat een lijst en beschrijving van de meest frequente en/of klinisch belangrijkste geneesmiddelinteracties en effecten die zijn waargenomen met methylprednisolon.

Tabel 1. Belangrijke interacties/effecten van geneesmiddelen die zijn waargenomen met methylprednisolon

Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF	**Interactie/Effect**
Antibiotica, antituberculosemiddelen - 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. Corticoïden kunnen de effecten van deze anticoagulantia bij gelijktijdig gebruik zowel versterken als verzwakken. Derhalve dient de mate van stolling van het bloed goed in de gaten te worden gehouden om de gewenste antistollingseffecten tot stand te brengen.
Anticonvulsiva - CARBAMAZEPINE	CYP3A4-INDUCTOR (en -SUBSTRAAT)
Anticonvulsiva - FENOBARBITAL - FENYTOÏNE	CYP3A4-INDUCTOREN

Anticholinergica - SPIERVERSLAPPERS	Corticosteroïden kunnen invloed hebben op de werking van anticholinergica. 1) Er is melding gemaakt van een acute myopathie bij gelijktijdig gebruik van hoge doses corticosteroïden en anticholinergica, zoals spierverslappers (zie voor meer informatie rubriek 4.4 Effecten op het skeletspierstelsel). 2) Er is melding gemaakt 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 spierverslappers.
Antidiabetica - INSULINE - ORALE HYPOGLYKEMISCHE MIDDELEN	Glucocorticoïden kunnen de behoefte van diabetici aan insuline of orale hypoglykemische middelen vergroten.
Anti-emetica - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-REMMERS (EN -SUBSTRATEN)
Antimycotica - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	CYP3A4-REMMERS (EN -SUBSTRATEN)
Antivirale middelen - HIV- PROTEASEREMMERS	CYP3A4-REMMERS (EN -SUBSTRATEN) 1) 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).
Calciumkanaalblokkers - DILTIAZEM	CYP3A4-REMMER (EN -SUBSTRAAT)
Anticonceptiva (oraal) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON	CYP3A4-REMMER (EN -SUBSTRAAT)
- POMPELMOESSAP	CYP3A4-REMMER
Immunosuppressiva - CICLOSPORINE	CYP3A4-REMMER (EN -SUBSTRAAT) 1) Gelijktijdige toediening van ciclosporine en methylprednisolon geeft aanleiding tot een wederzijdse inhibitie van de metabolisatie, wat kan leiden tot een verhoging van de plasmaconcentraties van één of beide geneesmiddelen. Mogelijk treden bijwerkingen van ieder afzonderlijk geneesmiddel dan ook eerder op bij gelijktijdige toediening. 2) Convulsies werden gemeld wanneer methylprednisolon en ciclosporine gelijktijdig werden toegediend.
Immunosuppressiva - CYCLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	CYP3A4-SUBSTRATEN
Macrolide antibiotica - CLARITROMYCINE - ERYTROMYCINE	CYP3A4-REMMERS (EN -SUBSTRATEN)
Macrolide antibiotica - TROLEANDOMYCINE	CYP3A4-REMMER
NSAID's (niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen) - Hooggedoseerd acetylsalicylzuur	1) Een verhoogde incidentie van maagdarmbloedingen en -ulcera is mogelijk bij gelijktijdige toediening van corticosteroïden en NSAID's. 2) Methylprednisolon kan de klaring van hooggedoseerd acetylsalicylzuur verhogen. Deze verlaging van de salicylaat-serumspiegels zou een verhoogd risico op salicylaattoxiciteit met zich mee kunnen brengen wanneer de behandeling met methylprednisolon wordt gestaakt.
Kaliumverlagende middelen - THIAZIDEDIURETICA	Gelijktijdige toediening van glucocorticoïden en thiazidediuretica vergroot het risico op glucose-intolerantie en hypokaliëmie.

Vaccins	Toediening van vaccins op basis van levend verzwakte virussen 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 verminderen of ze kunnen zelfs ondoeltreffend zijn. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve doses van corticosteroïden ontvangen, mogen de nodige immunisatieprocedures ondernomen worden.
Gewenste interactie - tuberculose	Bij de behandeling van fulminerende of gedissemineerde longtuberculose en bij de behandeling van meningitis tuberculosa met dreigend of reeds ingesteld subarachnoïdaal blok, wordt methylprednisolon in combinatie met adequate tuberculostatica toegediend.
Gewenste interactie - neoplastische aandoeningen	Bij de behandeling van neoplastische aandoeningen zoals leukemie en lymfomen wordt methylprednisolon meestal in combinatie met alkylerende agentia, antimetabolieten en vinca-alkaloïden gebruikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van methylprednisolon bij zwangere vrouwen.
Corticosteroïden dringen gemakkelijk doorheen de placenta. Uit een retrospectieve studie bleek een verhoogde incidentie van een laag geboortegewicht bij zuigelingen van wie de moeder corticosteroïden had gebruikt. 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. Pasgeboren kinderen van wie de moeder gedurende de zwangerschap behandeld werd met grote hoeveelheden corticosteroïden, dienen zorgvuldig geobserveerd en gecontroleerd te worden op tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie.

Hoewel neonatale bijnierinsufficiëntie zeldzaam is bij zuigelingen die *in utero* aan corticosteroïden zijn blootgesteld, dienen de zuigelingen die aan substantiële doses corticosteroïden zijn blootgesteld, zorgvuldig geobserveerd en gecontroleerd te worden op tekenen van bijnierinsufficiëntie.

Enige invloed op arbeid en verlossing is niet waargenomen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als tijdens de zwangerschap een langdurige behandeling met corticoïdpreparaten moet worden stopgezet (zoals andere chronische behandelingen), dient deze behandeling geleidelijk te worden afgebouwd (zie rubriek 4.2). In bepaalde gevallen (bijvoorbeeld substitutiebehandeling bij bijnierschorsinsufficiëntie) kan het echter nodig zijn om de behandeling verder te zetten of zelfs om de dosis te verhogen. Bij gebrek aan goede onderzoeken naar de effecten van methylprednisolon 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.

Borstvoeding
Corticosteroïden worden in de moedermelk uitgescheiden. De corticosteroïden die in de moedermelk terechtkomen kunnen de groei remmen en de productie van endogene glucocorticoïden bij met moedermelk gevoede pasgeborenen verstoren. 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 kunnen veranderen (zie rubriek 5.3).

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

Het effect van corticosteroïden op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is niet systematisch onderzocht. Bijwerkingen zoals duizeligheid, vertigo, visusstoornissen en vermoeidheid zijn mogelijk na een behandeling met corticosteroïden. In voorkomend geval dienen patiënten geen voertuig te besturen en geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Algemene bijwerkingen kunnen worden waargenomen. Zij doen zich zelden voor bij behandeling op heel korte termijn maar moeten niettemin aandachtig worden opgespoord, hetgeen trouwens bij de nazorg van elke corticotherapie hoort en dus geenszins specifiek is voor een bepaald product.

De bijwerkingen van methylprednisolon zijn bestudeerd in de gegevensbank DrugDex (Micromedex 2.0). Voor de meeste bijwerkingen was er geen informatie beschikbaar op basis waarvan de frequentie kon worden bepaald. Sommige bijwerkingen werden desalniettemin als “vaak” gerangschikt. Op basis hiervan kunnen de bijwerkingen volgens de volgende frequenties worden gerangschikt:

MedDRA systeem/orgaanklasse	**Frequentie†**	**Bijwerkingen**
Infecties en parasitaire aandoeningen	***Vaak***	Infectie
	Frequentie niet bekend	Opportunistische infectie, peritonitis*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	***Frequentie niet bekend***	Leukocytose
Immuunsysteemaandoeningen	***Frequentie niet bekend***	Geneesmiddelovergevoeligheid; anafylactische reactie; anafylactoïde reactie
Endocriene aandoeningen	***Vaak***	Cushing-syndroom; steroïden-ontwenningssyndroom
	Frequentie niet bekend	Onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	***Vaak***	Natriumretentie; waterretentie
	Frequentie niet bekend	Hypokaliëmische alkalose; metabole acidose; glucosetolerantie verlaagd; verhoogde behoefte aan insuline of orale hypoglykemische middelen bij diabetici; manifestaties van latente diabetes mellitus; toegenomen eetlust (met mogelijke gewichtstoename); negatieve stikstofbalans; dyslipidemie; epidurale lipomatose; lipomatose
Psychische stoornissen	***Vaak***	Affectieve stoornis (waaronder depressieve stemming en euforie)
	Frequentie niet bekend	Psychotische stoornis (waaronder manie, delirium, hallucinaties en schizofrenie); psychotisch gedrag; affectieve stoornis (waaronder emotionele instabiliteit, geneesmiddelafhankelijkheid, zelfmoordgedachten); mentale stoornis; persoonlijkheidsstoornissen; humeurigheid; verwardheid; abnormaal gedrag; angst; slapeloosheid; prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	***Frequentie niet bekend***	Convulsies; verhoogde intracraniale druk (met papillair oedeem [benigne intracraniale hypertensie]); amnesie; cognitieve stoornis; vertigo; hoofdpijn
Oogaandoeningen	***Vaak***	Cataract
	Frequentie niet bekend	Posterior subcapsulair cataract en glaucoom; exoftalmie; chorioretinopathie; wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	***Frequentie niet bekend***	Vertigo
Hartaandoeningen	***Frequentie niet bekend***	Congestief hartfalen (bij gevoelige patiënten); myocardruptuur na myocardinfarct; tachycardie kan optreden bij hoge doses
Bloedvataandoeningen	***Vaak***	Hypertensie
	Frequentie niet bekend	Trombotische voorvallen; hypotensie; overmatig blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	***Frequentie niet bekend***	Longembolie; hik

Lever- en galaandoeningen	***Frequentie niet bekend***	Hepatitis, verhoging van de leverenzymen (bijv. SGOT, SGPT)
Maagdarmstelselaandoeningen	***Vaak***	Ulcus pepticum (met risico op perforatie en hemorragie)
	Frequentie niet bekend	Darmperforatie; maagbloeding; pancreatitis; ulceratieve oesofagitis; oesofagitis; abdominale distensie; abdominale pijn; diarree; dyspepsie; nausea; braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	***Vaak***	Huidatrofie; acne
	Frequentie niet bekend	Erytheem; angio-oedeem; pruritus; urticaria; ecchymose; petechiae; huideruptie; hirsutisme; hyperhidrose; huidstriae, panniculitisβ
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	***Vaak***	Spierzwakte; groeiremming
	Frequentie niet bekend	Pathologische fractuur; osteonecrose; spieratrofie; neuropathische artropathie; myopathie; osteoporose; artralgie; myalgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	***Frequentie niet bekend***	Onregelmatige maandstonden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	***Vaak***	Vertraagde wondheling
	Frequentie niet bekend	Vermoeidheid; malaise; perifeer oedeem
Onderzoeken	***Vaak***	Bloedkalium verlaagd
	Frequentie niet bekend	Verhoging van de intraoculaire druk; koolhydraattolerantie afgenomen; verhoogd alanineaminotransferase; verhoogd aspartaataminotransferase; alkalische fosfatase in het bloed verhoogd; urinecalcium verhoogd; bloed ureum verhoogd; onderdrukking van reacties op huidtesten
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	***Frequentie niet bekend***	Peesscheuring (met name de achillespees); wervelfracturen door verzakking

† Vaak (≥1/100, <1/10); Soms (≥1/1.000, <1/100); Zelden (≥1/10.000, <1/1.000); Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
* Peritonitis kan het voornaamste teken of symptoom zijn van een maagdarmstelselaandoening zoals een perforatie, obstructie of pancreatitis (zie rubriek 4.4).

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.

Pediatrische patiënten
Men verwacht dat de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen hetzelfde zullen zijn als bij volwassenen.

Bij kinderen die een langdurige behandeling met glucocorticoïden krijgen, kan groeiremming optreden (zie rubriek 4.4).

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 Gezondheidsproducten

www.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 methylprednisolon. Chronische overdosering geeft aanleiding tot de typische Cushing-achtige symptomen.

Behandeling:
Meldingen van acute toxiciteit en/of overlijden als gevolg van een overdosering met corticosteroïden zijn zeldzaam. Er bestaat geen specifiek antidotum in geval van overdosering; de behandeling bestaat uit de toediening van ondersteunende zorg en symptoomverlichting.
Methylprednisolon is dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: synthetische glucocorticoïden. ATC-code: H02AB04

Glucocorticoïden diffunderen doorheen de celmembranen en vormen complexen met specifieke cytoplasmatische receptoren. Deze complexen dringen dan door tot de celkern, binden zich met DNA (chromatine) en stimuleren de transcriptie van boodschapper-RNA en de proteïnesynthese van verschillende enzymen die verantwoordelijk worden geacht voor de effecten bij systemisch gebruik van glucocorticoïden. Naast hun belangrijke invloed op het inflammatie- en immuunproces, beïnvloeden de glucocorticoïden eveneens het koolhydraat-, eiwit- en vetmetabolisme; ze hebben ook een invloed op het cardiovasculaire systeem, de skeletspieren en het centrale zenuwstelsel.

– Invloed op het inflammatie- en immuunproces:

De ontstekingwerende, immunosuppressieve en anti-allergische eigenschappen van de glucocorticoïden zijn verantwoordelijk voor een zeer groot gedeelte van de therapeutische toepassingen. De belangrijkste aangrijpingspunten van deze eigenschappen zijn:

- een vermindering van de immuunactieve cellen ter hoogte van de ontstekingshaard;
- een verminderde vasodilatatie;
- een stabilisatie van de lysosomale membranen;
- inhibitie van de fagocytose;
- een verminderde productie van prostaglandines en verwante stoffen.

Een dosis van 4 mg methylprednisolon heeft een equivalent glucocorticoïd (anti-inflammatoir) effect als 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 via het neoglucogeneseproces omgezet in glucose en glycogeen. De glucoseopname in perifeer weefsel vermindert, wat aanleiding kan geven tot hyperglykemie en glucosurie, vooral bij patiënten met diabetesaanleg.

– 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.
De maximale farmacologische werking van corticosteroïden treedt op na de piekserumspiegels, hetgeen erop wijst dat de meeste werkingen van de geneesmiddelen eerder het resultaat zijn van een wijziging van de enzymactiviteit dan van een rechtstreekse inwerking van het geneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Methylprednisolon wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt na orale toediening bij gezonde volwassenen bij alle doses na ongeveer 1,5 tot 2,3 uur bereikt.

In vivo-infusie in de menselijke dunne darm heeft aangetoond dat de steroïden hoofdzakelijk worden geabsorbeerd in het proximale gedeelte van de dunne darm. De absorptie door het distale gedeelte bedroeg 50% van de proximale absorptie.

Bij de mens vormt methylprednisolon een gemakkelijk te verbreken verbinding met albumine en transcortine. Ongeveer 40 à 90% van het geneesmiddel is gebonden.

Distributie
Methylprednisolon wordt uitgebreid gedistribueerd in de weefsels, passeert de bloed-hersenbarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het schijnbare distributievolume is ongeveer 1,4 l/kg.

Biotransformatie
Het metabolisme van methylprednisolon gebeurt ter hoogte van de lever en is kwalitatief gezien identiek aan dat van cortisol. De belangrijkste metabolieten zijn 20 bèta-hydroxymethylprednisolon en 20 bèta-hydroxy-6 alfa-methylprednison. De metabolieten worden voornamelijk 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.

Methylprednisolon kan, net als veel CYP3A4-substraten, ook een substraat zijn voor P-glycoproteïne, een transporteiwit uit de ATP-Binding Cassette (ABC) familie, hetgeen invloed kan hebben op de weefseldistributie en de interacties met andere geneesmiddelen.

Eliminatie
De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van totaal methylprednisolon ligt tussen 1,8 en 5,2 uur en de totale klaring bedraagt ongeveer 5 tot 6 ml/min/kg.

Bijzondere populaties:
Geslacht
De klaring van methylprednisolon na intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis lag bij gezonde vrouwen hoger dan bij gezonde mannen: 0,45 versus 0,29 l/u/kg. Desalniettemin waren er geen verschillen in de farmacodynamische metingen.

Ouderen
De klaring van methylprednisolon na intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis was bij gezonde oudere mannen (69 tot 82 jaar) lager dan die bij gezonde jonge mannen (24 tot 37 jaar): 0,24 versus 0,36 l/u/kg.

Pediatrische patiënten
De klaring van methylprednisolon is in lichte mate leeftijdsgebonden. Jongere patiënten lijken methylprednisolon sneller te metaboliseren. In een onderzoek naar de intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis bij 14 patiënten met nefrotisch syndroom, manifesteerden de jongere patiënten (<13 jaar) een hogere klaring dan de oudere patiënten (>13 jaar): 0,53 versus 0,38 l/u/kg.

Nierinsufficiëntie
In een onderzoek naar de intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis bij zes mannelijke patiënten met chronische nierinsufficiëntie, bleef de farmacokinetiek van methylprednisolon met een gemiddelde klaring van 0,28 l/u/kg onveranderd ten opzichte van de gezonde proefpersonen. Bovendien waren er geen verschillen in de farmacodynamische metingen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie
In een onderzoek naar de intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis bij zes mannelijke patiënten met chronische leveraandoening, was de farmacokinetiek van methylprednisolon met een gemiddelde klaring van 0,29 l/u/kg vergelijkbaar met die bij de gezonde proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering. De waargenomen toxiciteit in de onderzoeken met herhaalde dosering betreft de verwachte toxiciteit bij constante 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
Uit beperkte onderzoeken op cellen van bacteriën en zoogdieren is geen potentieel aan gen- en chromosoommutaties gebleken.

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

Corticosteroïden zijn teratogeen bij een groot aantal diersoorten na toediening van doses gelijk aan doses die bij mensen worden gebruikt. In reproductieonderzoeken bij dieren bleken glucocorticoïden zoals methylprednisolon een verhoging van de incidentie van misvormingen (verhemeltespleet, skeletmisvormingen), embryofoetale letaliteit (zoals een verhoging van het aantal resorpties) en een intra-uteriene groeiremming te veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

MEDROL 4 mg Tabletten en MEDROL PAK 4 mg Tabletten:
Lactose monohydraat – saccharose – calciumstearaat – maïszetmeel.
MEDROL A 16 mg Tabletten:
Lactose monohydraat – saccharose – vloeibare paraffine – calciumstearaat – maïszetmeel.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

MEDROL 4 mg Tabletten in fles en blisterverpakking: 36 maanden.
MEDROL PAK 4 mg Tabletten in blisterverpakking: 36 maanden.
MEDROL A 16 mg Tabletten in fles: 36 maanden.
MEDROL A 16 mg Tabletten in blisterverpakking: 60 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

MEDROL 4 mg Tabletten:

- Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) fles met 30 en 100 tabletten.
- Aluminium/polyvinylchloride (Alu/PVC) blisterverpakking met 100 tabletten (ziekenhuisverpakking).

MEDROL PAK 4 mg Tabletten:

- Aluminium/polyvinylchloride (Alu/PVC) blisterverpakking met 21 tabletten (kalenderverpakking).

MEDROL A 16 mg Tabletten:

- Aluminium/polyvinylchloride (Alu/PVC) blisterverpakking met 14 tabletten (kalenderverpakking) en met 50 tabletten (ziekenhuisverpakking).
- Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) fles met 50 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kalenderverpakking voor MEDROL A 16 mg (14 tabletten):
Deze kalenderverpakking vergemakkelijkt de opvolging van het toedieningsschema dat bestaat uit de inname van één tablet Medrol A 16 mg om de twee dagen, om 8 u 's morgens.
- Op de blisterverpakking is elke tablet gemerkt met de dag waarop u Medrol moet innemen.
- Zoek op de eerste of tweede rij van de blisterverpakking de dag waarop u de behandeling start, duw de overeenkomstige tablet uit de verpakking en neem deze in om 8 u 's morgens.
- Druk op de volgende tabletten door in de richting van de pijl verder te gaan. Na de vierde rij te hebben opgebruikt, keert u eventueel terug naar de eerste en de tweede rij om de resterende tabletten in te nemen.

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. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MEDROL 4 mg Tabletten:

- HDPE fles: BE061214
- Alu/PVC blisterverpakking: BE500284

MEDROL PAK 4 mg Tabletten:

- Alu/PVC blisterverpakking: BE124494

MEDROL A 16 mg Tabletten:

- Alu/PVC blisterverpakking: BE061372
- HDPE fles: BE500302

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
MEDROL 4 mg Tabletten: 10/01/1962
MEDROL PAK 4 mg Tabletten: 12/10/1983
MEDROL A 16 mg Tabletten: 18/04/1973

Datum van laatste verlenging: 09/11/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025

25L10