

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) Act-O-Vial 40 mg – 125 mg – 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

**Solu-Medrol 500 mg – 1000 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

**Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) 40 mg – 125 mg – 500 mg – 1000 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

(methylprednisolon)

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof van Solu-Medrol is methylprednisolon. Zij is aanwezig onder de vorm van methylprednisolonnatriumsuccinaat.

*Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (zonder benzylalcohol): Act-O-Vial systeem:*  
Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 40 mg methylprednisolon.

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 125 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 125 mg methylprednisolon.

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 250 mg methylprednisolon.

*Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:*

Solu-Medrol 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 500 mg methylprednisolon.

Solu-Medrol 1000 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 1000 mg methylprednisolon.

*Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (zonder benzylalcohol)*

Solu-Medrol S.A.B. 40 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 40 mg methylprednisolon.

Solu-Medrol S.A.B. 125 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 125 mg methylprednisolon.

Solu-Medrol S.A.B. 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 500 mg methylprednisolon.

Solu-Medrol S.A.B. 1000 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 1000 mg methylprednisolon.

Hulpstoffen met bekend effect:

Benzylalcohol: De oplossingen die gereconstitueerd zijn met Solu-Medrol bevatten 9 mg benzylalcohol per ml, met uitzondering van de oplossingen die gereconstitueerd zijn met Solu-Medrol S.A.B. en S.A.B. Act-O-Vial (zonder benzylalcohol).

Natrium:

- Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 250 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat 32,56 mg natrium per Act-O-Vial.
- Solu-Medrol 500 mg en 500 mg S.A.B. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevatten 58,39 mg natrium per injectieflacon.
- Solu-Medrol 1000 mg en 1000 mg S.A.B. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevatten 116,78 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Iedere verpakking bevat een steriel poeder voor inspuiting en een steriele oplossing. Intraveneuze en intramusculaire toediening.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

#### **Anti-inflammatoire behandeling**

- *Reumatische aandoeningen*  
Als adjuvans voor kortstondig gebruik (om de patiënt over een acute episode of exacerbatie heen te helpen) bij:
  - Posttraumatische osteoartritis
  - Synovitis bij osteoartritis
  - 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
  - Artritis psoriatica
  - Spondylitis ankylopoietica
- *Collageenziekten (immuuncomplexziekten)*  
Tijdens een exacerbatie of als onderhoudstherapie in bepaalde gevallen van:
  - Systemische lupus erythematosus (en lupus nephritis)
  - Acute reumatische carditis
  - Systemische dermatomyositis (polymyositis)
  - Polyarteritis nodosa
  - Syndroom van Goodpasture
- *Dermatologische aandoeningen*
  - Pemphigus
  - Ernstig erythema multiforme (syndroom van Stevens-Johnson)
  - Dermatitis exfoliativa
  - Dermatitis herpetiformis bullosa
  - Ernstige dermatitis seborrhoeica
  - Ernstige psoriasis

- Mycosis fungoides
- Urticaria
- *Allergische aandoeningen*  
Onderdrukking van ernstige of invaliderende allergische toestanden die niet reageren op adequate conventionele therapieën, bij:
  - Asthma bronchiale
  - Contactdermatitis
  - Atopische dermatitis
  - Serumziekte
  - Medicamenteuze allergie
  - Urticaria na transfusie
  - Acuut, niet-geïnfecteerd larynxoedeem (adrenaline is het eerste keuzepreparaat)
- *Oogaandoeningen*  
Ernstige acute en chronische oogaandoeningen van allergische en inflammatoire aard, zoals:
  - Herpes zoster ophthalmicus
  - Iritis, iridocyclitis
  - Chorioretinitis
  - Diffuse uveitis posterior en choroiditis
  - Neuritis optica
  - Ophthalmia sympathica
- *Maagdarmstelselaandoeningen*  
Om de patiënt over een kritieke ziekteperiode heen te helpen, bij:
  - Colitis ulcerosa (systemische therapie)
  - Enteritis regionalis (systemische therapie)
- *Ademhalingsstelselaandoeningen*
  - Pulmonale sarcoidosis
  - Berylliosis
  - Fulminerende of gedissemineerde longtuberculose, bij gelijktijdige toediening van adequate tuberculostatica
  - Syndroom van Loeffler, indien andere middelen geen effect hebben gesorteerd
  - Aspiratiepneumonie
- *Oedemateuze toestanden*  
Voor inductie van diurese of remissie van proteïnurie bij nefrotisch syndroom, zonder uremie, van het idiopathische type of veroorzaakt door lupus erythematosus

### **Immunosuppressieve behandeling**

- *Orgaantransplantaties*

### **Behandeling van hematologische en oncologische aandoeningen**

- *Hematologische aandoeningen*
  - Verworven (auto-immuun) anaemia haemolytica
  - Idiopathische purpura thrombocytopenica bij volwassenen (uitsluitend intraveneus; de intramusculaire toediening is gecontra-indiceerd)
  - Secundaire trombocytopenie bij volwassenen
  - Erythroblastopenie (RBC anemie)
  - Congenitale (erythroïde) anaemia hypoplastica
- *Oncologische aandoeningen*  
Voor palliatieve behandeling van:
  - Leukemieën en lymfomen bij volwassenen
  - Acute leukemie bij kinderen

### **Diverse**

- *Zenuwstelsel*
  - Hersenoedeem door primaire of metastatische tumor en/of gepaard gaand met heelkundige ingreep of bestralingstherapie
  - Acute exacerbaties van sclerosis multiplex
  - Acuut ruggenmergtrauma. De behandeling moet binnen de acht uur na het letsel starten.

- Meningitis tuberculosa met dreigend of reeds ingesteld subarachnoïdaal blok, in combinatie met adequate antituberculeuze chemotherapie
- Trichinosis met neurologische of myocardiale implicatie
- Preventie van nausea en braken bij de chemotherapeutische behandeling van kanker

#### 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 mineralocorticoiden.

- Behandeling van shocktoestanden: shock volgend op bijnierschorsinsufficiëntie of shock die niet reageert op conventionele therapie, in geval van feitelijke of vermoede bijnierschorsinsufficiëntie (hydrocortison is over het algemeen het keuzepreparaat. Indien mineralocorticoïde effecten ongewenst zijn, kan methylprednisolon de voorkeur verdienen).
- Vóór heelkundige ingrepen en in geval van ernstige ziekte of trauma, bij patiënten met bekende bijnierschorsinsufficiëntie of twijfelachtige bijnierschorsreserve
- Congenitale bijnierhyperplasie
- Niet-etterende thyroïditis
- Hypercalciëmie bij kanker

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Zie onderstaande tabel voor aanbevolen doseringen.

#### Aanbevolen doseringen voor methylprednisolonnatriumsuccinaat

Indicatie	Dosering
Als adjuvans bij levensgevaarlijke toestanden	De aanbevolen dosis bedraagt 30 mg/kg, intraveneus gegeven gedurende een periode van minstens 30 minuten. In het ziekenhuis mag deze dosis elke 4 tot 6 uur gedurende 48 uur naargelang van de klinische noodzaak herhaald worden (zie rubriek 4.4).
"PULSE-THERAPY" in geval van zeer ernstige exacerbatie en/of falende standaardtherapie, zoals niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, goudzouten en penicillamine.	Voorgestelde doseringsschema's: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reumatoïde artritis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 g/dag intraveneus gedurende 1, 2, 3 of 4 dagen of</li> <li>- 1 g/maand intraveneus gedurende 6 maanden.</li> </ul> </li> <li>- Sclerosis multiplex <ul style="list-style-type: none"> <li>- 500 mg/dag of 1 g/dag intraveneus gedurende 3 of 5 dagen.</li> </ul> </li> </ul> Aangezien corticoïden in hoge doses een aritmogene werking kunnen uitoefenen, dient deze behandeling beperkt te worden tot de ziekenhuizen die beschikken over een electrocardiograaf en een defibrillator. Deze behandeling dient te worden toegediend gedurende een periode van minstens 30 minuten en kan herhaald worden indien er geen verbetering optreedt na één week behandeling of indien de toestand van de patiënt dat noodzakelijk maakt.
Preventie van nausea en braken bij de chemotherapeutische behandeling van kanker	Voorgestelde doseringsschema's: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemotherapie met zwak tot matig emetogeen effect: 250 mg over minstens 5 minuten intraveneus één uur vóór, bij het begin en op het einde van de chemotherapie toedienen. Aan de eerste dosis kan ook een gechloteerd fenothiazine toegevoegd worden om een verhoogd effect te bekomen.</li> <li>- Chemotherapie met ernstig emetogeen effect: 250 mg over minstens 5 minuten intraveneus samen met een</li> </ul>

	geschikte dosis metoclopramide of butyrofenon één uur vóór de chemotherapie en daarna 250 mg intraveneus bij het begin en op het einde van de chemotherapie toedienen.
Acuut ruggenmergtrauma	<p><b>De behandeling moet binnen de 8 uur na het trauma beginnen.</b>  <u>Voor de patiënten bij wie de behandeling binnen de 3 uur na het trauma wordt ingesteld:</u>  start met een intraveneuze bolusinjectie van 30 mg methylprednisolon per kilogram lichaamsgewicht over een periode van 15 minuten onder blijvend medisch toezicht.  Na de bolusinjectie volgt een pauze van 45 minuten, waarna een continu infuus van 5,4 mg/kg/uur gedurende 23 uur wordt toegediend.</p> <p><u>Voor de patiënten bij wie de behandeling binnen de 3 tot 8 uur na het trauma wordt ingesteld:</u>  start met een intraveneuze bolusinjectie van 30 mg methylprednisolon per kilogram lichaamsgewicht over een periode van 15 minuten onder blijvend medisch toezicht.  Na de bolusinjectie volgt een pauze van 45 minuten, waarna een continu infuus van 5,4 mg/kg/uur gedurende 47 uur wordt toegediend.</p> <p>Voor de infusiepomp wordt bij voorkeur een andere injectieplaats gekozen dan voor de bolusinjectie.</p> <p><u>Deze toedieningssnelheid van de bolusinjectie mag uitsluitend voor deze indicatie worden toegepast,</u> onder EKG-monitoring en met een defibrillator binnen handbereik.</p> <p>Het toedienen van een hoge dosis methylprednisolon intraveneus in bolus (dosissen van meer dan 500 mg over een periode van minder dan 10 minuten) kan ritmestoornissen, circulatoire collaps en hartstilstand veroorzaken.</p>
In andere indicaties	zal de startdosis variëren van 10 tot 500 mg, naargelang de klinische toestand. Voor kortstondige behandeling van ernstige, acute toestanden, zoals asthma bronchiale, serumziekte en urticaria na transfusie kunnen hogere dosissen vereist zijn. Startdosissen tot en met 250 mg dienen intraveneus toegediend te worden over minstens 5 minuten. Dosissen hoger dan 250 mg moeten over minstens 30 minuten worden gespreid. De verdere dosissen kunnen intraveneus of intramusculair worden gegeven met tussentijden bepaald volgens respons en klinische toestand van de patiënt. Corticotherapie is een adjuvans, maar geen vervangmiddel van de conventionele behandeling.

Na toediening gedurende meerdere dagen moet de dosering worden verlaagd of moet de behandeling geleidelijk worden onderbroken. Indien bij een chronische aandoening zich een spontane remissie voordoet, dient de behandeling onderbroken te worden. Tijdens langdurige therapieën is het aangewezen geregeld over te gaan tot thoraxradiografie en tot de gebruikelijke laboratoriumproeven, zoals urineanalyse, glycemie twee uur post-prandiaal, bloeddruk en lichaamsgewicht. Bij patiënten die aan een maagzweer hebben geleden en bij deze met ernstige dyspepsie, is radiografie van de bovenste gastro-intestinale tractus wenselijk.

Medisch toezicht is eveneens noodzakelijk bij het onderbreken van een chronische behandeling.

Voor toediening via intraveneuze of intramusculaire injectie dient de oplossing volgens de instructies bereid te worden.

*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 rubriek 4.4).

Solu-Medrol 500 mg en Solu-Medrol 1000 mg bevatten benzylalcohol. Deze afleveringsvormen mogen alleen bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) gebruikt worden als dit strikt noodzakelijk is en er geen alternatieven mogelijk zijn.

Solu-Medrol 500 mg en Solu-Medrol 1000 mg mogen niet langer dan een week gebruikt worden bij kinderen jonger dan 3 jaar tenzij strikt noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Afleveringsvormen zonder benzylalcohol (Solu-Medrol S.A.B. en Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial) zijn beschikbaar.

#### *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 corticosteroiden bij ouderen ernstiger kunnen zijn, met name osteoporose, diabetes mellitus, hypertensie, gevoeligheid voor infecties en atrofie van de huid (zie rubriek 4.4).

#### Wijze van toediening

De methylprednisolonnatriumsuccinaatoplossing mag worden toegediend via intraveneuze of intramusculaire injectie of via een intraveneuze infusie. De intraveneuze injectie geniet de voorkeur voor het inzetten van de therapie bij spoedgevallen.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor methylprednisolon of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met systemische schimmelinfecties.
- Intrathecale toediening.
- Epidurale toediening.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### **Immunosupprimerende effecten/verhoogde gevoeligheid voor infecties**

Glucocorticoïden kunnen de vatbaarheid voor infecties verhogen, kunnen bepaalde tekenen 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 de invloed van glucocorticoïden kan de weerstand verminderen en kan lokalisatie van de infectie moeilijk blijken. Systemische infecties veroorzaakt door bacteriën, virussen, schimmels, protozoa of wormen kunnen geassocieerd zijn met het gebruik van corticosteroiden en dit alleen of in combinatie met andere immunosuppressieve stoffen die een effect hebben op de cellulaire immuniteit, de humorale immuniteit of de neutrofiële werking. Deze infecties kunnen matig, ernstig en in sommige gevallen fataal zijn. Naarmate de corticoïddosis toeneemt, doen er zich meer infecties voor.

Controleer op de ontwikkeling van infectie en overweeg indien nodig om de behandeling met corticosteroiden te staken of de dosering te verlagen.

Personen die geneesmiddelen nemen die het immuunsysteem onderdrukken, zijn vatbaarder voor infecties dan gezonde personen. Windpokken en mazelen kunnen bijvoorbeeld een ernstiger verloop of

zelfs een dodelijke afloop kennen bij kinderen of volwassenen die niet immuun zijn en corticosteroiden gebruiken.

Toediening van levende of levend verzwakte vaccins is niet aanbevolen bij patiënten die immunosuppressieve dosissen van corticosteroiden toegediend krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins en biogenetische vaccins mogen wel worden toegediend bij patiënten die immunosuppressieve doses corticosteroiden ontvangen; de therapeutische reactie op deze vaccins kan echter verminderd zijn of zelfs niet werkzaam blijken. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve dosissen van corticosteroiden ontvangen mogen de nodige immunisatieprocedures ondernomen worden.

Patiënten die corticotherapie krijgen mogen niet worden ingeënt tegen windpokken. De andere vaccinaties moeten worden vermeden bij patiënten die corticotherapie krijgen, vooral wanneer hoge doses worden gegeven, gezien de mogelijkheid van neurologische complicaties en een veranderde immuunrespons.

In geval van actieve tuberculose mogen corticosteroiden enkel worden toegepast bij fulminerende of gedissemineerde tuberculose, waar gelijktijdig een adequate antituberculeuze chemotherapie is ingesteld.

Patiënten met latente tuberculose of positieve tuberculinereactie dienen tijdens een corticotherapie van nabij te worden opgevolgd om mogelijke reactivatie van de ziekte op te sporen. Tijdens langdurige corticotherapieën dienen deze patiënten een chemoprophylactische behandeling te ontvangen.

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

Over de rol van corticosteroiden in septische shock bestond in het verleden controverse. In vroege studies werden zowel heilzame als schadelijke effecten gemeld. Recenter werd gesuggereerd dat bijkomende corticosteroiden heilzaam zouden zijn bij patiënten met bevestigde septische shock die bijnierinsufficiëntie vertonen. Het systematische gebruik ervan bij septische shock is echter niet aanbevolen. Een systematisch onderzoek naar een korte kuur met hoge doses corticosteroiden ondersteunde het gebruik ervan niet. Maar meta-analysen en een review suggereren dat langere kuren (5-11 dagen) met lage doses corticosteroiden de mortaliteit zouden kunnen verlagen, vooral bij patiënten met vasopressorafhankelijke septische shock.

### **Effecten op het immuunsysteem**

Allergische reacties zijn mogelijk. Vermits zeldzame gevallen van huidreacties en anafylactische/anafylactoïde reacties zijn opgetreden bij patiënten die parenterale corticosteroidtherapie kregen, moeten adequate voorzorgsmaatregelen worden getroffen vóór toediening, vooral wanneer de patiënt een voorgeschiedenis heeft van allergie voor geneesmiddelen.

### **Endocriene effecten**

Bij patiënten die corticosteroiden gebruiken en die onder ongewone stress staan, is een verhoogde dosis van snelwerkende corticosteroiden vóór, tijdens en na de stresserende situatie aangewezen.

Farmacologische doses corticosteroiden die langdurig worden toegediend kunnen leiden tot onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB) (secundaire bijnierinsufficiëntie). De ernst en de duur van de ontstane bijnierinsufficiëntie varieert van patiënt tot patiënt en is afhankelijk van de dosis, de frequentie, het tijdstip van toediening en de duur van de glucocorticoïdtherapie. Dit effect kan tot een minimum worden beperkt met alternerende dagtherapie.

Daarnaast kan acute bijnierinsufficiëntie, mogelijk met dodelijke afloop, optreden als de glucocorticoïden plots worden stopgezet.

Door het geneesmiddel veroorzaakte secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan worden tegengegaan door de dosering geleidelijk te verminderen. Dit type relatieve insufficiëntie kan na stopzetting van de therapie nog maandenlang aanhouden; mocht er zich tijdens die periode een stresstoestand voordoen, dan dient de hormoontherapie opnieuw ingesteld te worden.

Een 'steroïdonttrekkingssyndroom', dat schijnbaar niet is gerelateerd aan bijnierschorsinsufficiëntie, kan ook optreden na een plotse stopzetting van de glucocorticoïden. Dit syndroom omvat symptomen als anorexia, misselijkheid, braken, lethargie, hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, afschilfering, myalgie, gewichtsverlies en/of hypotensie. Deze effecten zijn vermoedelijk te wijten aan de plotse verandering in de glucocorticoïdconcentratie, en niet zozeer aan lage corticosteroidconcentraties.

Omdat glucocorticoïden het syndroom van Cushing kunnen veroorzaken of verergeren, moeten glucocorticoïden worden vermeden bij patiënten met het syndroom van Cushing.

Er is een verhoogd effect van corticosteroiden waargenomen bij patiënten die aan hypothyreoïdie lijden.

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**

Corticosteroiden, inclusief methylprednisolon, kunnen de bloedsuikerspiegel verhogen, reeds bestaande diabetes verergeren en patiënten onder langdurige corticosteroidtherapie voorbeschikken voor diabetes mellitus.

Deze patiënten moeten onder nauwlettend medisch toezicht worden behandeld, waarbij de duur van de behandeling zo kort mogelijk moet worden gehouden.

### **Psychiatrische effecten**

Bij gebruik van corticosteroiden kunnen psychische stoornissen optreden, zoals euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen en ernstige depressie, tot en met manifeste psychotische verschijnselen. Daarnaast kunnen emotionele instabiliteit of psychotische neigingen worden verergerd door corticosteroiden.

Met systemische steroïden kunnen potentieel ernstige psychiatrische bijwerkingen optreden. De symptomen verschijnen doorgaans binnen enkele dagen of weken na het begin van de behandeling. De meeste reacties verdwijnen na een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling, hoewel een specifieke behandeling noodzakelijk kan zijn. Er zijn psychologische effecten gemeld bij stopzetting van corticosteroiden; de frequentie daarvan is niet bekend. Patiënten/zorgverleners moeten worden aangemoedigd om een arts te raadplegen als zich bij de patiënt psychologische symptomen ontwikkelen, vooral als een depressieve stemming of zelfmoordgedachten worden vermoed. Patiënten/zorgverleners moeten alert zijn voor mogelijke psychiatrische stoornissen die kunnen voorkomen tijdens of onmiddellijk na een dosisverlaging/stopzetting van systemische steroïden.

### **Effecten op het zenuwstelsel**

Corticosteroiden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epileptische stoornissen.

Corticosteroiden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis. (Zie ook de verklaring over myopathie in de rubriek "Effecten op het skeletspierstelsel" hieronder).

Hoewel in gecontroleerde klinische studies is aangetoond dat corticosteroïden doeltreffend zijn in het versnellen van de verlichting van acute exacerbaties van multipale sclerose, is in deze studies niet aangetoond dat corticosteroïden het natuurlijke verloop en de uiteindelijke afloop van de ziekte beïnvloeden. De studies tonen wel aan dat relatief hoge doses corticosteroïden noodzakelijk zijn om een significant effect aan te tonen.

Er zijn ernstige medische voorvallen gemeld in combinatie met de intrathecale/epidurale toedieningswijze (zie rubriek 4.8).

Er zijn meldingen geweest van epidurale lipomatose bij patiënten die corticosteroïden namen, meestal bij langdurig gebruik in hoge doses.

### **Effecten op de ogen**

Corticosteroïden moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met oftalmische herpes simplex of zona met oftalmische manifestaties, vanwege het risico van corneaperforatie.

Langdurig gebruik van corticosteroïden kan aanleiding geven tot posterieur subcapsulair cataract en nucleair cataract (vooral bij kinderen), exoftalmie of verhoogde intraoculaire druk, wat kan resulteren in glaucoom met mogelijke schade aan de oogzenuwen. Bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken, kunnen ook vaker secundaire schimmel- en virale infecties van de ogen voorkomen.

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 lokaal toegediende corticosteroïden.

Corticosteroïdtherapie is geassocieerd met centrale sereuze chorioretinopathie, wat kan leiden tot retinaloslating.

### **Effecten op het hart**

De bijwerkingen van glucocorticoïden op het cardiovasculaire stelsel, zoals dyslipidemie en hypertensie, kunnen behandelde patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren voorbeschikken voor bijkomende cardiovasculaire effecten indien hoge doses en langdurige kuren worden gebruikt. Corticosteroïden moeten bij deze patiënten dan ook oordeelkundig worden gebruikt en er dient aandacht te worden besteed aan elke risicowijziging en aan het instellen van bijkomende cardiale controle waar nodig. Laaggedoseerde en alternerende dagtherapie kan de incidentie van complicaties bij corticosteroïdtherapie verlagen.

Er zijn meldingen van hartritmestoornissen en/of circulatoire collaps en/of hartstilstand na snelle toediening van hoge intraveneuze doses methylprednisolonnatriumsuccinaat (meer dan 0,5 g toegediend over een periode van minder dan 10 minuten). Bradycardie is gemeld tijdens of na toediening van hoge doses methylprednisolonnatriumsuccinaat; dit houdt mogelijk geen verband met de snelheid of de duur van de infusie.

Systemische corticosteroïden moeten voorzichtig worden gebruikt – en enkel wanneer strikt noodzakelijk - in geval van congestief hartfalen.

### **Vasculaire effecten**

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.

Steroïden moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met hypertensie, vanwege het risico van verergering van de arteriële hypertensie. Deze patiënten moeten onder nauwlettend medisch toezicht worden behandeld, waarbij de duur van de behandeling zo kort mogelijk moet worden gehouden.

**Gastro-intestinale effecten**

Hoge doses corticosteroiden kunnen een acute pancreatitis veroorzaken.

Er bestaat geen universele overeenstemming over de vraag of corticosteroiden als dusdanig verantwoordelijk zijn voor ulcera peptica die optreden tijdens de behandeling. Glucocorticoidtherapie kan wel de symptomen van ulcus pepticum maskeren, waardoor perforatie of bloedingen kunnen optreden zonder significante pijn.

Een behandeling met glucocorticoiden kan peritonitis maskeren, of andere tekenen of symptomen geassocieerd met maagdarmsstelselaandoeningen, zoals een perforatie, obstructie of pancreatitis. In combinatie met niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen is het risico op maag- en darmzweren verhoogd.

Corticosteroiden moeten met omzichtigheid gebruikt worden bij specifieke colitis ulcerosa indien er een risico is van dreigende perforatie, abces of andere pyogene infectie, evenals diverticulitis, recente darmanastomosen, actieve of latente maagdarmsweer.

**Effecten op de gal en de lever**

Effecten op lever en galwegen: door geneesmiddelen geïnduceerd leverletsel, waaronder acute hepatitis of toename van leverenzymen, kan veroorzaakt worden door herhaalde puls-therapie met intraveneus toegediende methylprednisolon (meestal bij een aanvangsdosis  $\geq 1$  g per 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 passende controle noodzakelijk.

Hoge doses corticosteroiden kunnen acute pancreatitis veroorzaken. Glucocorticoiden hebben een groter effect in geval van cirrose.

**Effecten op het skeletspiersel**

Een acute myopathie werd beschreven bij gebruik van hoge dosissen corticosteroiden, meestal bij patiënten met stoornissen van de neuromusculaire transmissie (bijv. myasthenia gravis), of bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met anticholinerge middelen, zoals neuromusculaire blokkers (bijv. pancuronium). Deze acute myopathie is veralgemeend, en kan zich voordoen in de oog- en ademhalingspijpen, en kan resulteren in quadriparesis. Verhogingen van het creatinekinase kunnen voorkomen. Voor klinische verbetering of herstel na stopzetten van de corticosteroidenbehandeling kunnen weken tot jaren nodig zijn.

Osteoporose is een veel voorkomende maar niet vaak herkende bijwerking geassocieerd met langdurig gebruik van hoge doses glucocorticoiden.

**Nier- en urinewegaandoeningen**

Corticosteroiden moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gegeneraliseerde sclerose omdat er een verhoogde incidentie van sclerodermale niercrisis is waargenomen met corticosteroiden, waaronder methylprednisolon.

**Onderzoeken**

Gemiddelde en hoge doses hydrocortison of cortison kunnen een verhoging van de bloeddruk, zout- en vochtretentie en een toegenomen kaliumexcretie veroorzaken. De kans dat deze effecten optreden, is kleiner met synthetische derivaten, behalve wanneer ze in hoge doses worden toegediend. Een zoutarm dieet en kaliumsupplement kunnen noodzakelijk zijn. Alle corticosteroiden verhogen de calciumexcretie.

Bij de interpretatie van een bepaald aantal biologische tests (met name huidtests en schildklierhormoonspiegels) moet rekening worden gehouden met de corticotherapie.

### **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**

Systemische corticosteroïden zijn niet aangewezen voor en mogen daarom niet worden gebruikt om hersenletsels te behandelen. Een multicentrische studie bracht een verhoogde mortaliteit aan het licht in de 2 weken en 6 maanden na het letsel bij patiënten die methylprednisolonnatriumsuccinaat kregen toegediend, vergeleken met placebo. Een oorzakelijk verband met een behandeling met methylprednisolonnatriumsuccinaat kon niet worden aangetoond.

Injectie in de deltaspier moet worden vermeden, vanwege het verhoogde risico van subcutane atrofie.

### **Andere**

Aangezien de complicaties van de behandeling met glucocorticoïden afhankelijk zijn van de dosis en de duur van de behandeling, moeten de dosering, de duur en de frequentie van de toediening (dagelijkse of intermitterende toediening) voor elk geval afzonderlijk bepaald worden, waarbij rekening moet worden gehouden met de risico's en de voordelen.

De laagst mogelijke dosis corticosteroïden moet worden gebruikt om de aandoening te controleren. Als een dosisverlaging mogelijk is, dient die verlaging geleidelijk te worden doorgevoerd.

Als algemene regel dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te worden gehouden. In geval van chronische behandeling wordt medische bewaking aanbevolen (zie rubriek 4.2). Het geleidelijk afbouwen van een langdurige behandeling dient ook onder medisch toezicht te gebeuren (geleidelijk afbouwen, beoordeling van van de bijnierschorsfunctie). De belangrijkste symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn asthenie, orthostatische hypotensie en depressie.

Acetylsalicylzuur en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen moeten voorzichtig 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).

Een feochromocytomcrisis, die fataal kan zijn, werd gemeld na toediening van systemische corticosteroïden. Corticosteroïden mogen enkel worden toegediend aan patiënten met een vermoeden van feochromocytom of bij wie effectief feochromocytom is vastgesteld nadat de verhouding tussen voordelen en risico's op passende wijze is beoordeeld.

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).

In postmarketingervaring is tumorlyssyndroom (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

### *Natrium*

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg en 125 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en Solu-Medrol S.A.B. 40 mg en 125 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon of Act-O-Vial, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 250 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat 32,56 mg natrium per Act-O-Vial, overeenkomend met 1,63% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Solu-Medrol 500 mg en 500 mg S.A.B. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevatten 58,39 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,92% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Solu-Medrol 1000 mg en 1000 mg S.A.B. poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevatten 116,78 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,84% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

### *Benzylalcohol*

Solu-Medrol 500 mg en Solu-Medrol 1000 mg bevatten 9 mg benzylalcohol per ml (zie rubrieken 2 en 4.2). Het conserveermiddel, benzylalcohol, kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt en het is belangrijk om rekening te houden met de gecombineerde dagelijkse metabole belasting van benzylalcohol uit alle bronnen, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie en ook bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

### **Pediatrische patiënten**

Intraveneuze toediening van benzylalcohol wordt in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en gevallen van overlijden bij pediatriese patiënten, waaronder pasgeborenen ("gaspingsyndroom"). Hoewel normale therapeutische doses van dit middel doorgaans hoeveelheden van benzylalcohol opleveren die aanzienlijk lager zijn dan degene die in verband worden gebracht met het "gaspingsyndroom", is de minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden niet bekend. De afleveringsvormen met benzylalcohol mogen alleen bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) gebruikt worden als dit strikt noodzakelijk is en er geen alternatieven mogelijk zijn. Prematuren en zuigelingen met een laag geboortegewicht hebben mogelijk meer kans om toxiciteit door accumulatie te ontwikkelen. De afleveringsvormen met benzylalcohol mogen niet langer dan een week gebruikt worden bij kinderen jonger dan 3 jaar tenzij strikt noodzakelijk.

Afleveringsvormen zonder benzylalcohol (Solu-Medrol S.A.B. en Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial) zijn beschikbaar.

De groei en ontwikkeling van zuigelingen en kinderen die langdurig worden behandeld met corticosteroiden dienen nauwlettend te worden gevolgd. Bij kinderen die gedurende een lange periode dagelijks glucocorticoiden in gesplitste doses krijgen, kan een groeistilstand optreden. Het gebruik van een dergelijk behandelingschema moet worden beperkt tot de meest dringende indicaties. Via alternerende dagtherapie met glucocorticoiden kan deze bijwerking doorgaans worden vermeden of tot een minimum worden beperkt.

Met name zuigelingen en kinderen onder langdurige corticosteroidtherapie lopen risico op een verhoogde intracraniale druk.

Hoge doses corticosteroiden kunnen pancreatitis veroorzaken bij kinderen.

Hypertrofische cardiomyopathie kan zich ontwikkelen na toediening van methylprednisolon aan te vroeg geboren zuigelingen. Bovendien zijn er gevallen van voorbijgaande myocardiale hypertrofie gerapporteerd bij premature pasgeborenen die een corticosteroid behandeling voor longaandoeningen krijgen. Derhalve moeten een passende diagnostische beoordeling en een bewaking van de hartfunctie en -structuur worden uitgevoerd.

De kinderen moeten onder nauwlettend medisch toezicht worden behandeld, waarbij de duur van de behandeling zo kort mogelijk moet worden gehouden.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Methylprednisolon is een cytochroom (CYP) P450-enzymsubstraat en wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het enzym CYP3A4. CYP3A4 is het dominante enzym van de talrijkste CYP-subfamilie in de lever van volwassen mensen. Het katalyseert de 6 $\beta$ -hydroxylering van steroïden, de essentiële eerste fase in de stofwisseling van zowel endogene als synthetische corticosteroïden. Ook veel andere moleculen zijn substraten van CYP3A4. Van sommige daarvan (net als van andere geneesmiddelen) is aangetoond dat ze het glucocorticoïdmetabolisme beïnvloeden door inductie (upregulatie) of inhibitie van het enzym CYP3A4.

**CYP3A4-INHIBITOREN** – Geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 remmen, verminderen doorgaans de klaring in de lever en verhogen de plasmaconcentratie van CYP3A4-substraten zoals methylprednisolon. In aanwezigheid van een CYP3A4-inhibitor, moet de dosis methylprednisolon mogelijk worden getitreerd om toxiciteit van de steroïden te vermijden.

**CYP3A4-INDUCTOREN** – Geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 induceren, verhogen doorgaans de klaring in de lever, wat aanleiding geeft tot een afname van de plasmaconcentratie van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4. Gelijktijdige toediening kan een verhoging van de dosis methylprednisolon vereisen om het gewenste resultaat te bekomen.

**CYP3A4-SUBSTRATEN** – In aanwezigheid van een ander CYP3A4-substraat kan de klaring van methylprednisolon in de lever worden geremd of geïnduceerd. In dat geval zijn dosisaanpassingen vereist. Het is mogelijk dat de kans op bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van elk geneesmiddel afzonderlijk in geval van gelijktijdige toediening groter is.

**NIET DOOR CYP3A4 GEMEDIEERDE EFFECTEN** – Andere interacties en effecten die optreden met methylprednisolon worden beschreven in de tabel hieronder.

De tabel geeft een lijst en beschrijving van de meest voorkomende en/of klinisch relevante geneesmiddeleninteracties en effecten met methylprednisolon.

#### **Belangrijke interacties met andere geneesmiddelen of stoffen/effecten bij gelijktijdig gebruik van methylprednisolon**

<b>Geneesmiddelenklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF</b>	<b>Interactie/effect</b>
Antibacteriële middelen - ISONIAZIDE	CYP3A4-INHIBITOR. Daarnaast kan methylprednisolon de mate van acetylering verhogen en de klaring van isoniazide versnellen.
Antibiotica tegen tuberculose - RIFAMPINE	CYP3A4-INDUCTOR
Orale anticoagulantia (Vitamine K-antagonisten en niet-vitamine K-antagonisten)	Het effect van gelijktijdig gebruik van methylprednisolon met orale anticoagulantia kan variëren. Er zijn meldingen van versterkte en ook verzwakte effecten van deze anticoagulantia wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met corticosteroïden. Daarom moeten de stollingswaarden worden gecontroleerd om de gewenste antistollingseffecten te behouden.
Anticonvulsiva - CARBAMAZEPINE	CYP3A4-INDUCTOR (en -SUBSTRAAT)
Anticonvulsiva - FENOBARBITAL	CYP3A4-INDUCTOREN

<b>Geneesmiddelenklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF</b>	<b>Interactie/effect</b>
- FENYTOÏNE	
Anticholinergica - NEUROMUSCULAIRE BLOKKERS	Corticosteroïden kunnen een invloed hebben op het effect van anticholinergica. 1) Acute myopathie is gemeld bij gelijktijdig gebruik van hoge doses corticosteroïden en anticholinergica, zoals neuromusculaire blokkerende geneesmiddelen. (Zie rubriek 4.4 "Effecten op het skeletspiersel", voor bijkomende informatie.) 2) Antagonisme van de neuromusculaire blokkerende effecten van pancuronium en vecuronium is gemeld bij patiënten die corticosteroïden namen. Deze wisselwerking kan worden verwacht met alle competitieve neuromusculaire blokkers.
Anticholinesterasen	Steroïden kunnen de effecten van anticholinesterasen bij myasthenia gravis verminderen.
Geneesmiddelen tegen diabetes	Omdat corticosteroïden de glucoseconcentratie in het bloed kunnen verhogen, kan een dosisaanpassing van geneesmiddelen tegen diabetes vereist zijn.
Anti-emetica - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-INHIBITOREN (en -SUBSTRATEN)
Antischimmelmiddelen - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	CYP3A4-INHIBITOREN (en -SUBSTRATEN)
Antivirale middelen - HIV-PROTEASE- INHIBITOREN	CYP3A4-INHIBITOREN (en -SUBSTRATEN) 1) Protease-inhibitoren, zoals indinavir en ritonavir, kunnen de plasmaconcentraties van corticosteroïden verhogen. 2) Corticosteroïden kunnen het metabolisme van hiv-proteaseremmers induceren, wat aanleiding geeft tot verlaagde plasmaconcentraties.
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).
Aromatase-inhibitoren - AMINOGLUTETHIMIDE	Aminoglutethimide-geïnduceerde bijniersuppressie kan endocriene veranderingen veroorzaakt door langdurige behandeling met glucocorticoïden verergeren.
Calciumkanaalblokkers - DILTIAZEM	CYP3A4-INHIBITOR (en -SUBSTRAAT)
(Orale) anticonceptiemiddelen - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON	CYP3A4-INHIBITOR (en -SUBSTRAAT)
- POMPELMOESSAP	CYP3A4-INHIBITOR
Immunosuppressiva - CICLOSPORINE	CYP3A4-INHIBITOR (en -SUBSTRAAT) 1) Wederzijdse inhibitie van het metabolisme treedt op bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en methylprednisolon, wat de plasmaconcentraties van één of van beide geneesmiddelen kan verhogen. Daarom is het mogelijk dat de kans op bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van elk van de geneesmiddelen alleen groter is bij gelijktijdige toediening. 2) Convulsies zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van

Geneesmiddelenklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF	Interactie/effect
	methylprednisolon en ciclosporine.
Immunosuppressiva - CYCLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	CYP3A4-SUBSTRATEN
Antibacteriële macroliden - CLARITHROMYCINE - ERYTHROMYCINE	CYP3A4-INHIBITOREN (en -SUBSTRATEN)
Antibacteriële macroliden - TROLEANDOMYCINE	CYP3A4-INHIBITOR
NSAID's (niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen) - hooggedoseerde ASPIRINE (acetylsalicylzuur)	1) De incidentie van gastro-intestinale bloedingen en ulceraties kan hoger zijn wanneer corticosteroïden gelijktijdig met NSAID's worden toegediend. 2) Methylprednisolon kan de klaring van hooggedoseerd acetylsalicylzuur verhogen. Dit kan aanleiding geven tot een verlaging van de salicylaatserumconcentraties. De stopzetting van de behandeling met methylprednisolon kan aanleiding geven tot verhoogde salicylaatserumconcentraties, wat op zijn beurt aanleiding kan geven tot een verhoogd risico op salicylaattoxiciteit. 3) In geval van hypoprotrombinemie moet men voorzichtig zijn bij gebruik van acetylsalicylzuur tijdens een corticotherapie.
Kaliumdepletierende middelen	Wanneer corticosteroïden gelijktijdig worden toegediend met kaliumdepletierende middelen (bijv. diuretica), moeten de patiënten nauwgezet worden gecontroleerd op de ontwikkeling van hypokaliëmie. Combinaties van glucocorticoïden en diuretica met thiaziden verhogen het risico van glucose-intolerantie.  Er is ook een verhoogd risico op hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden met amfotericine B, xanthenen of bèta2-mimetica.

#### Gevalen van onverenigbaarheid

Om compatibiliteits- en stabiliteitsproblemen te vermijden, is het aanbevolen om methylprednisolonnatriumsuccinaat niet gelijktijdig toe te dienen met andere moleculen die intraveneus worden toegediend. Geneesmiddelen die fysisch niet verenigbaar zijn in oplossing met methylprednisolonnatriumsuccinaat zijn, maar blijven niet beperkt tot: allopurinolnatrium, doxapramhydrochloride, tigecycline, diltiazemhydrochloride, calciumgluconaat, vecuroniumbromide, rocuroniumbromide, cisatracuriumbesylaate, glycopyrrolaat en propofol (zie rubriek 6.2).

#### GEWENSTE INTERACTIES

Bij de behandeling van neoplastische aandoeningen zoals leukemie en lymfomen wordt methylprednisolon over het algemeen in combinatie met alkylerende agentia, antimetaboliëten en vinca-alkaloïden gebruikt.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### **Zwangerschap**

Bepaalde dierproeven hebben aangetoond dat hoge dosissen glucocorticoïden, toegediend tijdens de zwangerschap, foetale misvormingen kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Toediening van corticosteroïden aan zwangere vrouwen blijkt echter geen congenitale anomalieën te veroorzaken. Bij gebrek aan goede onderzoeken naar de effecten van methylprednisolonnatriumsuccinaat 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. Als een chronische behandeling met corticoïdpreparaten tijdens de zwangerschap moet worden stopgezet (zoals andere chronische behandelingen), dient deze therapie gradueel te worden afgebouwd (zie rubriek 4.2). In bepaalde gevallen (bijv. substitutiebehandeling bij bijnierschorsinsufficiëntie) kan het echter nodig zijn om de behandeling verder te zetten of zelfs om de dosis op te drijven.

Sommige corticoiden dringen gemakkelijk doorheen de placenta. Eén retrospectieve studie toonde een verhoogde incidentie aan van een laag geboortegewicht bij zuigelingen waarvan de moeder corticosteroiden toegediend werden. Bij de mens lijkt het risico op een laag geboortegewicht dosisafhankelijk en kan geminimaliseerd worden door toediening van lagere doses corticosteroiden. Alhoewel neonatale bijnierschorsinsufficiëntie zeldzaam blijkt bij zuigelingen die *in utero* blootgesteld werden aan corticosteroiden, moeten zij die aan substantiële dosissen corticosteroiden werden blootgesteld zorgvuldig worden geobserveerd en geëvalueerd op tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie.

Er zijn gevallen van cataract vastgesteld bij zuigelingen van moeders die langdurig werden behandeld met corticosteroiden tijdens de zwangerschap.

Enige invloed van corticosteroiden op arbeid en bevalling is niet waargenomen.

Solu-Medrol 500 mg en Solu-Medrol 1000 mg bevatten benzylalcohol als conserveermiddel. Benzylalcohol kan doorheen de placenta dringen (zie rubriek 4.4).

### **Borstvoeding**

Corticosteroiden worden in de moedermelk uitgescheiden. Corticosteroiden die terechtkomen in de moedermelk kunnen de groei onderdrukken en interfereren met de endogene glucocorticoïdproductie 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.

Solu-Medrol 500 mg en Solu-Medrol 1000 mg bevatten benzylalcohol als conserveermiddel. Benzylalcohol aanwezig in matернаal serum komt waarschijnlijk in de moedermelk terecht en kan oraal worden opgenomen door een zuigeling die borstvoeding krijgt (zie rubriek 4.4).

### **Vruchtbaarheid**

Uit dieronderzoek is gebleken dat corticosteroiden invloed hebben op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Solu-Medrol kan een beperkte invloed hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid, vertigo, visusstoornissen en vermoeidheid zijn mogelijk na behandeling met corticosteroiden. Patiënten die hier last van hebben, mogen niet rijden of machines bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De volgende bijwerkingen zijn kenmerkend voor methylprednisolonnatriumsuccinaat. Aan het begin van de behandeling kunnen overgevoelighedsreacties optreden (zie rubriek 4.4). Ernstige infecties, waaronder opportunistische infecties, kunnen ook optreden bij behandeling met corticosteroiden. Andere bijwerkingen zijn convulsies, pathologische fracturen en wervelcompressiefracturen, maagzweren met perforatie of bloeding, peesscheur, psychische problemen of manifestaties, syndroom van Cushing, steroïdonttrekkingssyndroom, hypertensie, myopathie, glaucoom, subcapsulair cataract,

verminderde glucosetolerantie, huidruptie, vochtretentie, buikpijn, misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de volgende gecontra-indiceerde wijzen van toediening: intrathecaal/epiduraal: arachnoïditis, functionele gastro-intestinale stoornis/blaasdisfunctie, hoofdpijn, meningitis, paraparese/paraplegie, convulsies, zintuiglijke stoornissen. De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend.

Tabel van bijwerkingen

<b>Systeem-/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>	Infectie, opportunistische infecties, peritonitis*.
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	Leukocytose.
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	Overgevoeligheid voor geneesmiddelen (met inbegrip van anafylactische reacties en anafylactoïde reacties).
<b><i>Endocriene aandoeningen</i></b>	Syndroom van Cushing, onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, steroïdonttrekkingssyndroom.
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	Metabole acidose, lipomatose, natriumretentie, vochtretentie, hypokaliëmiscie alkalose, dyslipidemie, verminderde glucosetolerantie, verhoogde insulinebehoefte (of behoefte aan orale bloedsuikerverlagende middelen bij diabetici), gestimuleerde eetlust (mogelijk met gewichtstoename tot gevolg).
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>	Affectieve stoornissen (inclusief depressieve stemming, euforische stemming, affectlabiliteit, geneesmiddelafhankelijkheid, zelfmoordgedachten), psychotische stoornis (inclusief manie, wanen, hallucinaties en schizofrenie), mentale stoornis, persoonlijkheidsveranderingen, verwarring, angst, stemmingswisselingen, abnormaal gedrag, slapeloosheid, prikkelbaarheid.
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	Epidurale lipomatose, verhoogde intracraniale druk (met discusoeдем [benigne intracraniale hypertensie]); convulsies, amnesie, cognitieve stoornis, duizeligheid, hoofdpijn.
<b><i>Oogaandoeningen</i></b>	Chorioretinopathie; cataract, glaucoom (met eventuele schade aan de oogzenuw), exoftalmie, wazig zien (zie rubriek 4.4).
<b><i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i></b>	Vertigo.

<b>Systeem-/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>	Congestief hartfalen (bij gevoelige patiënten), ritmestoornissen, myocardruptuur na een myocardinfarct. Na snelle intraveneuze toediening van hoge doses methylprednisolonnatriumsuccinaat (meer dan 0,5 g in minder dan 10 minuten) zijn gevallen van hartritmestoornis en/of circulatoire collaps en/of hartstilstand gemeld. Gevallen van bradycardie zijn waargenomen tijdens of na toediening van hoge doses methylprednisolonnatriumsuccinaat en kunnen ongeacht de snelheid of duur van de infusie optreden. Gevallen van tachycardie zijn ook gemeld na toediening van hoge doses glucocorticoïden.
<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	Trombotische voorvallen, hypertensie, hypotensie, overmatig blozen.
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen</i></b>	Pulmonale embolie, hik.
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>	Ulcus pepticum (met risico op perforatie en bloeding), darmperforatie, maagbloeding, pancreatitis, ulceratieve oesofagitis, oesofagitis, opgezette buik, buikpijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid, braken.
<b><i>Lever- en galaandoeningen</i></b>	Hepatitis <sup>†</sup> , verhoogde leverenzymen (bijv. SGOT, SGPT).
<b><i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i></b>	Angio-oedeem, hirsutisme, petechiën, ecchymose, huidatrofie, erytheem, hyperhidrose, huidstriae, huidruptie, pruritus, urticaria, acne, hypopigmentatie van de huid, panniculitis <sup>β</sup> . In geval van herhaalde subcutane injecties kan lokale atrofie op de injectieplaats worden waargenomen.
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i></b>	Spierszwakte, myalgie, myopathie, spieratrofie, osteoporose, osteonecrose, pathologische fractuur, neuropathische artropathie, artralgie, groeivertraging.
<b><i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i></b>	Onregelmatige maandstonden.
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	Perifeer oedeem, vertraagde wondheling, vermoeidheid, malaise, reactie op de plaats van de injectie.
<b><i>Onderzoeken</i></b>	Verhoogde calciumconcentratie in de urine, verlaagde kaliumconcentratie in het bloed, verhoogde intra-oculaire druk, verminderde koolhydraattolerantie, verhoogde ureumconcentratie in het bloed, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, onderdrukking van reacties op huidtests.
<b><i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i></b>	Wervelcompressiefracturen, peesscheur.

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

<sup>†</sup> Hepatitis werd gemeld in associatie met intraveneuze toediening (zie rubriek 4.4).

<sup>β</sup> 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](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**4.9 Overdosering**Symptomen

Er bestaat geen klinisch syndroom van acute overdosering met corticosteroïden.

Meldingen van acute toxiciteit en/of overlijden na overdosering met corticosteroïden zijn zeldzaam.

Een chronische overdosering geeft aanleiding tot typische Cushing-symptomen.

Waarschuwing

In geval van overdosering is er geen specifiek antidotum beschikbaar; er dient een ondersteunende en symptomatische behandeling te worden ingesteld. Methylprednisolon is dialyseerbaar.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

Dit geneesmiddel is een intramusculaire en intraveneuze inspuitbare vorm van methylprednisolon, een synthetisch glucocorticoïde. Deze sterk geconcentreerde waterige oplossing is bijzonder geschikt ter behandeling van pathologische aandoeningen, waarbij een effectief en snel hormonaal effect wordt beoogd. Methylprednisolon bezit een sterke ontstekingswerende, immunosuppressieve en antiallergische activiteit.

**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticoïden, ATC-code: H02AB04

Glucocorticoïden diffunderen doorheen de celmembranen en vormen complexen met specifieke receptoren in het cytoplasma. Deze complexen dringen dan in de celkern binnen, binden zich met DNA (chromatine) en stimuleren de transcriptie van boodschapper-RNA en de hieropvolgende 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 inflammatie- en immuunproces, beïnvloeden de glucocorticoïden het koolhydraat-, eiwit- en vetmetabolisme; ze hebben eveneens een invloed op het cardiovasculaire systeem, de skeletspieren en het centrale zenuwstelsel.

– Invloed op het inflammatie- en immuunproces:

De ontstekingswerende, 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 prostaglandinen 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 zijn 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 hyperglycemie 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 werkzaamheid der glucocorticoïden wordt later bereikt dan de piekserumspiegels, en dit schijnt erop te wijzen dat de meeste effecten van deze farmaca niet op een rechtstreekse medicamenteuze werking berusten, maar wel op een wijziging van de enzymenwerkzaamheid.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van methylprednisolon is lineair en onafhankelijk van de wijze van toediening.

### Absorptie

Methylprednisolonnatriumsuccinaat wordt *in vivo* snel door cholinesterasen gehydrolyseerd tot vrij methylprednisolon.

Bij de mens vertoont methylprednisolon een zwakke binding met albumine en transcortine. Ongeveer 40 tot 90% van het geneesmiddel wordt gebonden.

Intraveneuze infusies van 30 mg/kg toegediend over een periode van 20 minuten of van 1 g toegediend over 30 tot 60 minuten geven na ongeveer 15 minuten methylprednisolonplasmapijken van ongeveer 20 µg per ml. Ongeveer 25 minuten na een intraveneuze bolusinjectie van 40 mg worden methylprednisolonplasmapijken van 42-47 µg per 100 ml gemeten. Intramusculaire injecties van 40 mg geven na ongeveer 120 minuten methylprednisolonplasmapijken van 34 µg/100 ml.

Intramusculaire injecties geven lagere piekwaarden dan intraveneuze injecties. Bij intramusculaire injecties blijven de plasmawaarden langer aanhouden zodat beide toedieningswijzen aanleiding geven tot een gelijkaardige hoeveelheid methylprednisolon. Het klinisch belang van deze kleine verschillen is waarschijnlijk minimaal gezien het werkingsmechanisme van de glucocorticoïden.

Een klinische respons wordt meestal 4 tot 6 uur na toediening waargenomen. Bij de behandeling van astma worden de eerste heilzame effecten reeds na 1 tot 2 uur waargenomen. De plasmahalfwaardetijd van methylprednisolonnatriumsuccinaat bedraagt 2,3 tot 4 uur en blijkt onafhankelijk te zijn van de toedieningswijze.

Methylprednisolon wordt als een glucocorticoïd met middellange werkingsduur beschouwd. Het heeft een biologische halveringstijd van 12 tot 36 uur. 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 plasmapijken zijn verdwenen. De duur van de anti-inflammatoire activiteit van de glucocorticoïden stemt ongeveer overeen met de onderdrukkingsduur van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB).

Na intraveneuze toediening van met  $C^{14}$  gemerkt methylprednisolon wordt 75% van de totale radioactiviteit binnen de 96 uur in de urine teruggevonden, 9% na 5 dagen in de feces en 20% in de gal.

### Distributie

Methylprednisolon wordt uitgebreid gedistribueerd in de weefsels, gaat door de bloedsheerbarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het distributievolume bedraagt ongeveer 1,4 l/kg. De binding van methylprednisolon aan de plasma-eiwitten bij mensen bedraagt ongeveer 77%.

#### Biotransformatie

Bij mensen wordt methylprednisolon in de lever gemetaboliseerd, kwalitatief ongeveer gelijk aan de metabolisatie van cortisol. De metaboliëten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden in de vorm van glucuroniden, sulfaten en niet-geconjugeerde verbindingen.

Bij mensen wordt methylprednisolon in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metaboliëten; de belangrijkste zijn 20 $\alpha$ -hydroxymethylprednisolon en 20 $\beta$ -hydroxymethylprednisolon.

Het metabolisme in de lever verloopt voornamelijk via CYP3A4. (Voor een lijst van interacties met andere geneesmiddelen gebaseerd op het CYP3A4-gemedieerde metabolisme, zie rubriek 4.5.)

Methylprednisolon kan, zoals veel CYP3A4-substraten, ook een substraat zijn voor P-glycoproteïne, een eiwit uit de familie van ABC-transporteiwitten (ATP-binding cassette), dat een invloed heeft op de weefseldistributie en de interacties met andere geneesmiddelen.

#### Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd voor totaal methylprednisolon bedraagt 1,8 tot 5,2 uur. De totale klaring bedraagt ongeveer 5 tot 6 ml/min/kg.

### **Bijzondere populaties**

#### *Geslacht*

De klaring van methylprednisolon was bij gezonde vrouwen superieur aan die bij gezonde mannen na intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis: 0,45 *versus* 0,29 l/u/ kg. Desalniettemin waren er geen verschillen in de farmacodynamische bepalingen.

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatriëche patiënten*

De klaring van methylprednisolon is licht gerelateerd aan de leeftijd. Jongere proefpersonen metaboliseren methylprednisolon vaak sneller. In een studie met intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis aan 14 proefpersonen met nefrotisch syndroom hadden de jongere proefpersonen (< 13 jaar) een klaring die superieur was aan die van de oudere groep (> 13 jaar): 0,53 *versus* 0,38 l/u/ kg.

#### *Nierinsufficiëntie*

In een studie met intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis aan 6 mannelijke proefpersonen met chronische nierinsufficiëntie bleef de farmacokinetiek van methylprednisolon ongewijzigd ten opzichte van die bij gezonde controles, met een gemiddelde klaring van 0,28 l/u/ kg. Bovendien was er geen verschil in de farmacodynamische bepalingen bij deze proefpersonen met chronische nierinsufficiëntie.

#### *Leverinsufficiëntie*

In een studie met intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis aan 6 mannelijke proefpersonen met chronische leverinsufficiëntie was de farmacokinetiek van methylprednisolon ongeveer gelijk aan die bij gezonde controles, met een gemiddelde klaring van 0,29 l/u/ kg.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Op basis van conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering, werden geen onverwachte gevaren geïdentificeerd. De toxiciteiten die werden vastgesteld in onderzoeken met herhaalde dosering zijn die welke volgens verwachting zullen optreden bij continue blootstelling aan exogene corticosteroiden.

#### 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/m<sup>2</sup>.

#### 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 mannelijke ratten toegediende corticosteroiden de vruchtbaarheid verminderen. Bij ratten induceert corticosteron een verkleining van de zaadknoppen, een afname van het aantal innestelingen en van het aantal levende foetussen.

Corticosteroiden 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), embryofetale letaliteit (zoals een verhoging van het aantal resorpties) en een intra-uteriene groeiremming te veroorzaken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (zonder benzylalcohol): Act-O-Vial systeem:*

- Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) Act-O-Vial 40 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: sucrose, mononatriumfosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat, water voor injectie.
- Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) Act-O-Vial 125 mg - 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: mononatriumfosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat, water voor injectie.

*Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:*

- Solu-Medrol 500 mg – 1000 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:
  - Poeder: mononatriumfosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat.
  - Oplosmiddel: benzylalcohol, water voor injectie.

*Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (zonder benzylalcohol):*

- Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) 40 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:
  - Poeder: sucrose, mononatriumfosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat.
  - Oplosmiddel: water voor injectie.
- Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) 125 mg – 500 mg – 1000 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:
  - Poeder: mononatriumfosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat.

- Oplosmiddel: water voor injectie.

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De intraveneuze compatibiliteit en stabiliteit van methylprednisolonnatriumsuccinaatoplossingen en deze met andere geneesmiddelen in intraveneuze vloeistoffen zijn afhankelijk van pH, concentratie, tijdsduur, temperatuur en van de oplosbaarheid van methylprednisolon. Om compatibiliteits- en stabiliteitsproblemen zoveel mogelijk te vermijden, wordt aanbevolen methylprednisolonnatriumsuccinaatoplossingen zoveel mogelijk los van andere geneesmiddelen toe te dienen: rechtstreeks intraveneus, via een aparte intraveneuze injectieflacon of als intraveneuze "piggy back" (zie rubriek 4.5 voor bijkomende informatie).

## 6.3 Houdbaarheid

- Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg en 125 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (Act-O-Vial): 24 maanden.
- Solu-Medrol S.A.B. 40 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 36 maanden  
Andere verpakkingsgrootten: 60 maanden.

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

*Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg en Solu-Medrol S.A.B. 40 mg*

### Na reconstitutie met oplosmiddel:

De chemische en fysische stabiliteit voorafgaand aan het gebruik van de gereconstitueerde oplossing werd aangetoond voor een periode van 48 uur tussen 2°C en 8°C. De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt indien bewaard beneden 25°C.

### Na reconstitutie met oplosmiddel en verdere verdunning voor infusie:

De chemische en fysische stabiliteit voorafgaand aan het gebruik van de gereconstitueerde en verder verdunde oplossing werd aangetoond voor een periode van 24 uur tussen 2°C en 8°C. De gereconstitueerde en verder verdunde oplossing dient binnen 3 uur te worden gebruikt indien bewaard tussen 20°C en 25°C.

### *Overige verpakkingen*

#### Na reconstitutie met oplosmiddel:

De chemische en fysische stabiliteit van het gereconstitueerde product werd aangetoond voor een periode van 12 uur bij 25°C.

#### Na reconstitutie met oplosmiddel en verdere verdunning voor infusie:

Deze verdunde oplossingen moeten binnen 3 uur na reconstitutie worden gebruikt indien bewaard bij 20°C tot 25°C of binnen 24 uur na reconstitutie indien bewaard bij 2°C tot 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct worden gebruikt, tenzij bij het openen/reconstitutie/verdunning de kans op microbiologische besmetting wordt uitgesloten. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

### Voor reconstitutie:

- Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Overige Act-O-Vial verpakkingen: Bewaren beneden 25°C.
- Alle injectieflaconverpakkingen: Voor deze geneesmiddelen zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

### 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 40 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 en 3 Act-O-Vials

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 125 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 Act-O-Vial

Solu-Medrol S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 Act-O-Vial

Solu-Medrol 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 injectieflacon + 1 injectieflacon

Solu-Medrol 1000 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 injectieflacon + 1 injectieflacon

Solu-Medrol S.A.B. 40 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 injectieflacon + 1 ampul en 3 injectieflacons + 3 ampullen

Solu-Medrol S.A.B. 125 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 injectieflacon + 1 ampul

Solu-Medrol S.A.B. 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 injectieflacon + 1 injectieflacon

Solu-Medrol S.A.B. 1000 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 injectieflacon + 1 injectieflacon

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

### 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

#### GEBRUIKSAANWIJZING VAN DE ACT-O-VIAL

1. De plastic dop indrukken om het oplosmiddel in het onderste deel van de injectieflacon te brengen.
2. Schudden tot volledige oplossing.
3. Het beschermende plastic schijfje in het midden van de plastic kap verwijderen.
4. De rubberstop ontsmetten met een geschikt antisepticum.

#### **Opmerking: stappen 1 tot 4 moeten worden uitgevoerd alvorens over te gaan tot de toediening.**

5. De injectienaald, bij voorkeur een injectienaald 22G, **verticaal in het centrum door** de stop prikken tot de tip net zichtbaar is aan de onderkant. De injectieflacon omkeren en de vereiste dosis optrekken. Indien een dikkere injectienaald wordt gebruikt, moet in elk geval elke draaibeweging van de naald vermeden worden en moet de injectienaald loodrecht in het centrum van de stop van de injectieflacon gestoken worden.

#### GEBRUIKSAANWIJZING VAN DE INJECTIEFLACON

Onder aseptische omstandigheden het oplosmiddel toevoegen aan de injectieflacon met steriel poeder. Enkel het bijgevoegde oplosmiddel gebruiken. Voor de grootte van de naald die bij voorkeur voor het optrekken van de vereiste dosis uit de injectieflacon moet worden gebruikt, wordt verwezen naar punt 5 van bovenstaande "Gebruiksaanwijzing van de Act-O-Vial".

#### BEREIDING VAN PERFUSIEOPLOSSINGEN

De oplossing dient eerst volgens de hierboven beschreven richtlijnen ex tempore bereid te worden. De behandeling kan worden gestart met intraveneuze toediening van de methylprednisolonnatriumsuccinaatoplossing over een tijdsspanne van ten minste 5 minuten (dosissen tot en met 250 mg) tot 30 minuten (dosissen hoger dan 250 mg). De daaropvolgende dosissen mogen op gelijkaardige wijze worden toegediend. Indien gewenst mag het geneesmiddel in verdunde oplossingen worden toegediend door het, na bereiding ex tempore, te mengen met een oplossing van 5% dextrose, een fysiologische zoutoplossing, een oplossing van 5% dextrose en 0,45% of 0,9% natriumchloride. Voor houdbaarheid en bewaarcondities voorafgaand aan gebruik, zie rubriek 6.3.

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**

Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) Act-O-Vial 40 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE061582

Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) Act-O-Vial 125 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE061747

Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) Act-O-Vial 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE145205

Solu-Medrol 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE061993

Solu-Medrol 1000 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE062002

Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) 40 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE133761

Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) 125 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE133847

Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE145214

Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzylicus) 1000 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE145232

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 december 1966

Datum van laatste verlenging: 17 februari 2006

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

01/2026

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026

BEL 26A16