

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 mg en 1000 mg  
Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 40 mg methylprednisolon per ml. Deze presentatie is verpakt in een glazen tweekamer flacon van 1 ml (Act-O-Vial).

Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 en 1000 mg, bevat methylprednisolon-natriumsuccinaat overeenkomend met respectievelijk 500 mg en 1000 mg methylprednisolon.

Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, bevat methylprednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 62,5 mg methylprednisolon per ml. Deze presentatie is verpakt in een glazen tweekamer flacon van 2 of 4 ml (Act-O-Vial).

#### Hulpstof met bekend effect:

Solu Medrol 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie, bevat 58,3 mg natrium per flacon.  
Solu-Medrol 1000 mg, poeder voor oplossing voor infusie, bevat 116,8 mg natrium per flacon.  
Solu-Medrol 62,5 mg/ml poeder en 4 ml oplosmiddel voor oplossing voor injectie, bevat 32,6 mg natrium per Act-O-Vial.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (Act-O-Vial 40 mg/ml en 62,5 mg/ml)  
Poeder voor oplossing voor infusie, 500 en 1000 mg

#### *Beschrijving:*

Solu-Medrol in een Act-O-Vial: wit poeder en kleurloos oplosmiddel.  
Solu-Medrol: wit poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

De toepassing van Solu-Medrol komt in die gevallen in aanmerking waarin snel hoge bloedspiegels van methylprednisolon vereist zijn. Het is dan ook geschikt in die situaties waarin na enkele uren een systemisch anti-inflammatoir, een anti-allergisch of een immunosuppressief effect noodzakelijk is.

Solu-Medrol is tevens geschikt in die gevallen waarin methylprednisolon als algemene therapie vereist is en waarin orale glucocorticosteroidtherapie niet voldoende resultaten geeft, parenterale glucocorticosteroidtherapie noodzakelijk blijkt of verkozen wordt boven orale toediening, zoals:

*Reumatologische aandoeningen*

Als adjuvans voor kortstondig gebruik (om de patiënt over een acute episode of exacerbatie heen te helpen) bij:

- Reumatoïde artritis, met inbegrip van de juveniele vorm (in sommige gevallen kan een laag gedoseerde onderhoudstherapie noodzakelijk zijn)

*Collageenziekten (immunocomplexziekten)*

Tijdens een exacerbatie of als onderhoudstherapie in bepaalde gevallen van:

- Acute reumatische carditis
- Syndroom van Goodpasture (in combinatie met cytostatica)
- Lupus erythematosus disseminatus (en lupus nephritis)
- Systemische dermatomyositis (polymyositis)
- Polyarteriitis nodosa

*Pulmonale aandoeningen*

- Symptomatische sarcoidose
- Status asthmaticus
- Exacerbaties van astma en van chronische obstructieve longziekte (COPD)
- Berylliosis
- Fulminerende of gedissemineerde longtuberculose, bij gelijktijdige toediening van adequate tuberculostatica
- Syndroom van Löffler, indien andere middelen onvoldoende effectief bleken
- Longaandoeningen ten gevolge van aspiratie
- Allergische longziekten zoals boeren- en duivenmelkerslong

*Gastro-enterologische aandoeningen*

Om de patiënt over een kritieke ziekteperiode heen te helpen, bij:

- Colitis ulcerosa (systemische therapie)
- Enteritis regionalis (M. Crohn) (systemische therapie)

*Hematologische aandoeningen*

- Verworven (auto-immuun) anaemia haemolytica
- Idiopathische trombocytopenische purpura bij volwassenen (uitsluitend intraveneuze toediening omdat intramusculaire toediening gecontra-indiceerd is)

*Nefrologische aandoeningen*

- Nefrotisch syndroom, zonder uremie, van het idiopathische type of veroorzaakt door lupus erythematosus

*Endocrinologische aandoeningen*

- Primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
- Acute bijnierschorsinsufficiëntie
- Hypercalciëmie bij kanker
- Voor heelkundige ingrepen en in geval van ernstige trauma of ziekte, bij patiënten met bekende bijnierschorsinsufficiëntie of twijfelachtige bijnierschorsreserve

(Voor deze indicaties zijn hydrocortison of cortison in combinatie met mineralocorticosteroiden de keuzepreparaten. Synthetische analogen in combinatie met mineralocorticosteroiden kunnen eveneens in bepaalde gevallen worden toegepast. Aanvulling met mineralocorticosteroiden is in het bijzonder belangrijk bij kinderen)

*Oncologische aandoeningen*

Voor palliatieve behandeling van:

- Leukemieën en maligne lymfomen bij volwassenen
- Acute leukemie bij kinderen
- M. Kahler

#### *Neurologische aandoeningen*

- Hersenoedeem door primaire of gemetastaseerde tumoren
- Acute exacerbaties van multiple sclerose

#### *Oogheelkundige aandoeningen*

Ernstige acute en chronische oog-aandoeningen van allergische en inflammatoire aard, zoals:

- Iritis, iridocyclitis
- Chorioretinitis
- Diffuse uveïtis posterior en choroiditis
- Neuritis optica
- Arteriïtis temporalis

#### *Dermatologische aandoeningen*

- Pemphigus
- Ernstig erythema multiforme (syndroom van Stevens-Johnson)
- Dermatitis exfoliativa
- Dermatitis herpetiformis bullosa
- Mycosis fungoides

#### *Allergische aandoeningen*

Onderdrukking van ernstige of invaliderende allergische toestanden en anafylactische reacties die niet reageren op adequate conventionele therapieën

- Asthma bronchiale (speciaal status asthmaticus)

#### *Diversen*

- Meningitis tuberculosa met dreigend of reeds ingetreden subarachnoïdaal blok, in combinatie met adequate antituberculeuze chemotherapie
- Trichinosis met neurologische of myocardiale implicatie
- Als immunosuppressivum bij orgaantransplantatie
- Preventie van misselijkheid en braken bij de behandeling van kanker met chemotherapie met een ernstig emetogeen effect (cisplatinum). Hierbij dient Solu-Medrol uitsluitend als additivum te worden toegepast (zie rubriek 4.2)

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De doseringsvereisten zijn variabel en moeten worden geïndividualiseerd op basis van de ziekte die wordt behandeld, de ernst ervan en de respons van de patiënt gedurende de gehele duur van de behandeling. Voor elke individuele patiënt moet doorlopend een risico/baten-beslissing worden genomen.

Het gebruik van corticosteroiden dient waar mogelijk te worden beperkt tot de laagst mogelijke dosis gedurende een minimale periode. De juiste onderhoudsdosering dient te worden bepaald door de aanvangsdosering van het geneesmiddel in kleine hoeveelheden en met geschikte tijdsintervallen te verlagen totdat de laagste dosering, die een adequate klinische respons zal behouden, is bereikt.

Na de eerste noodperiode moet worden overwogen om een langer werkend injecteerbaar preparaat of een oraal preparaat te gebruiken.

Als het medicijn na langdurige therapie moet worden gestopt, moet het geleidelijk worden stopgezet in plaats van abrupt (zie rubriek 4.4).

Therapie met glucocorticosteroiden is bedoeld ter ondersteuning van de conventionele behandeling, niet ter vervanging.

Als adjuvanstherapie bij levensbedreigende toestanden is de aanbevolen dosis 30 mg/kg methylprednisolonnatriumsuccinaat intraveneus over een periode van ten minste 30 minuten. Deze dosis kan gedurende 48 uur om de 4-6 uur worden herhaald.

Methylprednisolon IV puls-therapie, bestaande uit toediening van 250 mg/dag of meer gedurende een paar dagen (gewoonlijk  $\leq 5$  dagen), kunnen geschikt zijn in geval van exacerbatie of bij aandoeningen die niet reageren op standaardtherapie, zoals: reumatologische aandoeningen, systemische lupus erythematoses, oedemateuze toestanden, zoals glomerulonephritis of lupus nephritis. Bij multiple sclerose die niet reageert op standaardtherapie (of in geval van exacerbatie), dien pulsen toe van 500 of 1000 mg/dag gedurende 3 of 5 dagen gedurende 30 minuten.

Als adjuvanstherapie bij andere aandoeningen, zal de aanvangsdosis variëren van 10 tot 500 mg IV, afhankelijk van de klinische toestand. Bij een kortdurende behandeling van ernstige, acute aandoeningen kunnen hogere doses nodig zijn. Initiële doses tot 250 mg dienen intraveneus te worden toegediend gedurende een periode van ten minste 5 minuten, terwijl grotere doses gedurende ten minste 30 minuten moeten worden toegediend. Volgende doses kunnen IV of IM worden toegediend met tussenpozen die worden aangegeven door de reactie van de patiënt en de klinische toestand.

Ter voorkoming of behandeling van afstoting bij orgaantransplantatie (in het bijzonder van de nier): 250 tot 2000 mg intraveneus iedere 24-48 uur toedienen, totdat de toestand van de patiënt zich gestabiliseerd heeft, meestal niet langer dan 48-72 uur.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij zuigelingen en kinderen kan de dosering worden verlaagd, maar men zal zich eerder baseren op de ernst van de toestand en de respons van de patiënt dan op zijn leeftijd of lichaamsgewicht. De dosering mag niet lager liggen dan 0,5 mg/kg om de 24 uur.

#### Wijze van toediening

De methylprednisolonnatriumsuccinaatoplossing mag worden toegediend via intraveneuze of intramusculaire injectie of via intraveneuze infusie via een infuuspomp. De intraveneuze injectie geniet de voorkeur voor het inzetten van de therapie bij spoedgevallen. Solu-Medrol Act-O-Vial 40 mg/ml en 62,5 mg/ml kunnen worden toegediend per intraveneuze of intramusculaire injectie. Solu-Medrol 500 mg en 1000 mg kunnen worden toegediend per intraveneus infuus via een infuuspomp. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties: zie rubriek 4.4).
- Ulcus ventriculi en duodeni.
- Tropische worminfecties.
- Voor gebruik via de intrathecale toedieningsweg.

- Toediening van levende of verzwakt levende vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten die een immunosuppressieve dosis corticosteroiden krijgen of in de 3 voorgaande maanden hebben gehad.
- De algemene contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van systemische glucocorticosteroidtherapie gelden ook voor Solu-Medrol.

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

##### **Algemeen**

Omdat complicaties van de behandeling met glucocorticoiden afhankelijk zijn van de hoogte van de dosis en de behandelduur, dient in ieder afzonderlijk geval een risico-batenafweging te worden gemaakt met betrekking tot dosering en duur van de behandeling, en of dagelijkse of intermitterende toediening dient te worden toegepast.

De laagst mogelijke dosis corticosteroiden dient te worden gebruikt om de te behandelen aandoening onder controle te houden. Een geleidelijke vermindering van de dosering dient, zodra dat mogelijk is, te worden toegepast.

##### **Immunosuppressieve effecten/verhoogde vatbaarheid voor infecties**

Corticosteroiden kunnen de gevoeligheid voor infecties verhogen, kunnen bepaalde symptomen van een infectie maskeren en tijdens hun toepassing kunnen nieuwe infecties ontstaan. Bij bacteriële infecties dien(t)(en) zo mogelijk eerst de verwekker(s) te worden bepaald. Hierna dient, alvorens met de toediening van corticosteroiden te beginnen, de infectie te worden behandeld. Onder de invloed van corticosteroiden kan de weerstand verminderen en kan lokalisatie van de infectie moeilijk blijken. Infecties veroorzaakt door pathogenen zoals virussen, bacteriën, schimmels, protozoa of wormen, kunnen worden geassocieerd met het gebruik van corticosteroiden alleen of in combinatie met andere immunosuppressieve middelen die de cellulaire immuniteit, de humorale immuniteit of het functioneren van de neutrofielen beïnvloeden. De infectie kan mild zijn, maar kan ook ernstig of zelfs fataal zijn. Wanneer wordt behandeld met een hogere dosis corticosteroiden neemt de frequentie van het optreden van complicaties door infecties toe.

Toediening van levende of verzwakt levende vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten die een immunosuppressieve dosis corticosteroiden krijgen. Gedode of geïnactiveerde vaccins kunnen wel worden toegediend aan deze patiënten, al kan het effect hiervan verminderd zijn. Er mag wel gevaccineerd worden bij patiënten die corticosteroiden bij wijze van substitutietherapie krijgen.

Bij actieve tuberculose mogen corticosteroiden slechts worden toegepast bij fulminerende of gedissemineerde tuberculose waarvoor tegelijkertijd een adequate antituberculeuze chemotherapie is ingesteld.

Patiënten met latente tuberculose of tuberculinereactiviteit dienen tijdens een corticosteroidtherapie nauwkeurig te worden gevolgd om mogelijke reactivatie van de ziekte tijdig op te sporen. Tijdens langdurige corticosteroidtherapieën dienen deze patiënten een chemoprophylactische behandeling te ontvangen.

Er zijn meldingen van Kaposi-sarcoom bij patiënten die werden behandeld met corticosteroiden. Stopzetting van de behandeling kan leiden tot klinische remissie.

Routinematig gebruik bij septische shock wordt niet aanbevolen. Klinische data naar het effect van Solu-Medrol bij septische shock suggereren een verhoogde mortaliteit in bepaalde subgroepen van patiënten met een verhoogd risico (patiënten met een verhoogd serumcreatininegehalte (> 2,0 mg/dl) of met een secundaire infectie). Voor patiënten met een gelijktijdige bijnierinsufficiëntie geldt een uitzondering, die dienen bij stress momenten in toereikende mate aanvullende corticosteroiden te krijgen (zie ook het deel over 'Endocriene effecten').

**Effecten op het immuunsysteem**

Allergische reacties kunnen optreden. Aangezien een aantal zeldzame gevallen van huidreacties en anafylactische/anafylactoïde reacties is opgetreden bij patiënten die behandeld werden met corticosteroiden, dienen de nodige voorzorgsmaatregelen genomen te worden voordat het middel wordt toegediend, vooral wanneer de patiënt al eerder allergisch reageerde op een geneesmiddel.

**Endocriene effecten**

Bij patiënten die al een behandeling met corticosteroiden ondergaan en die worden blootgesteld aan ongebruikelijke stress is een verhoogde dosering van snelwerkende corticosteroiden vóór, tijdens en na de stressvolle situatie geïndiceerd.

Langdurig toegediende farmacologische doses corticosteroiden kunnen resulteren in onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, of HPA-as (secundaire bijnierschorsinsufficiëntie). De mate en duur van deze bijnierschorsinsufficiëntie varieert per patiënt en hangt af van dosis, frequentie, tijdstip van toediening en duur van de glucocorticoïdbehandeling. Onderdrukking van de HPA-as kan verminderd worden door om de dag toe te dienen.

Bij patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan bij het abrupt stopzetten van de glucocorticoïdbehandeling acute bijnierinsufficiëntie (Addisonse crise) optreden met mogelijk een fatale afloop.

Bij deze patiënten dient stopzetting van de behandeling te gebeuren door middel van een geleidelijke dosisverlaging. Dit soort relatieve insufficiëntie kan nog maanden na beëindiging van de behandeling aanhouden. In iedere stresssituatie tijdens deze periode dient dan ook opnieuw met de hormoontherapie gestart te worden.

Een steroiden-ontwenningssyndroom, waarbij eventuele bijnierschorsinsufficiëntie geen rol lijkt te spelen, kan ook optreden na plotselinge stopzetting van glucocorticoïdtherapie. De symptomen van dit syndroom zijn onder andere: anorexia, misselijkheid, overgeven, lethargie, hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, schilfering van de huid, myalgie, gewichtsverlies en/of hypotensie.

Glucocorticoïden kunnen het syndroom van Cushing veroorzaken of verergeren, en daarom dienen glucocorticoïden te worden vermeden bij patiënten met de ziekte van Cushing.

Corticosteroiden hebben een versterkte werking bij patiënten met hypothyroïdie. Bij patiënten met hyper- of hypothyroïdie dient de instelling van de schildklierhormoonsubstitutie gecontroleerd te worden tijdens een behandeling met corticosteroiden.

**Voeding en stofwisseling**

Corticosteroiden, inclusief methylprednisolon, kunnen de bloedglucose verhogen, reeds aanwezige diabetes verergeren en de kans op diabetes mellitus vergroten bij patiënten onder langdurige corticosteroidbehandeling.

**Psychische effecten**

Psychische stoornissen kunnen optreden bij gebruik van corticosteroiden. Deze kunnen variëren van euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen en zware depressie tot manifeste psychotische verschijnselen. Ook kunnen bestaande emotionele instabiliteit of psychotische neigingen verergeren door corticosteroiden. Bij verlaging van de corticosteroid dosis zullen deze stoornissen in veel gevallen weer verdwijnen. Soms is een gerichte behandeling van de psychische afwijking noodzakelijk.

**Effecten op het zenuwstelsel**

Corticosteroiden dienen behoedzaam te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen met convulsies.

Corticosteroiden dienen behoedzaam te worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie ook de beschrijving van myopathie in de onderstaande rubriek Effecten op het skeletspierstelsel).

Hoewel gecontroleerd klinisch onderzoek uitgewezen heeft dat corticosteroïden de resolutie van acute exacerbaties van multiple sclerose bespoedigen, blijken ze echter geen invloed te hebben op de uiteindelijke afloop of het natuurlijke verloop van de ziekte. Uit de studies blijkt dat relatief hoge doses corticosteroïden vereist zijn om een significant resultaat te verkrijgen (zie rubriek 4.2).

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

Er zijn meldingen geweest van epidurale lipomatose bij patiënten die waren behandeld met corticosteroïden, speciaal bij langdurig gebruik van hoge doses.

### **Oculaire effecten**

In verband met het risico van corneaperforatie dienen glucocorticosteroïden in geval van herpes simplex ocularis voorzichtig te worden aangewend. Regelmatige oogheelkundige controle is zeer gewenst.

Langdurig gebruik van corticosteroïden kan posterior subcapsulair cataract veroorzaken, evenals nucleair cataract (vooral bij kinderen), exophthalmus of verhoogde intraoculaire druk, wat kan leiden tot glaucoom met mogelijke beschadiging van de optische zenuwen. Ook kan de ontwikkeling van secundaire schimmel- en virale infecties aan het oog worden versterkt bij patiënten die glucocorticoiden krijgen toegediend.

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. Chorioretinopathie kan leiden tot retinaloslating.

### **Effecten op het hart**

Door bijwerkingen van corticoïden op het cardiovasculaire systeem, zoals dyslipidemie en hypertensie, lopen behandelde patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren een verhoogd risico op aanvullende cardiovasculaire bijwerkingen in geval van hoge doses en langdurig gebruik. Extra controles voor risico patiënten is aanbevolen.

Na snelle intraveneuze toediening van hoge doses methylprednisolonnatriumsuccinaat (meer dan 0,5 g in minder dan 10 minuten), zijn hartaritmieën en/of circulatoire collaps en/of hartstilstand gemeld. Misselijkheid, braken en een onaangename smaak in de mond kunnen optreden, vooral in geval van snelle toediening. Bradycardie werd gemeld tijdens of na de toediening van grote doses methylprednisolonnatriumsuccinaat en kan onafhankelijk van de infusiesnelheid of -duur optreden.

Systemische corticosteroïden dienen behoedzaam, en alleen wanneer strikt noodzakelijk, te worden gebruikt in geval van congestief hartfalen.

### **Effecten op de bloedvaten**

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

### **Effecten op het maagdarmstelsel**

Hoge doses corticosteroïden kunnen acute pancreatitis veroorzaken.

Glucocorticoidtherapie kan de symptomen van een (peptisch) ulcus maskeren, waardoor perforaties of bloedingen kunnen optreden zonder significante pijn. In combinatie met NSAID's is het risico op het

ontstaan van maagdarmulcera verhoogd. In combinatie met corticosteroïden dienen NSAID's derhalve met terughoudendheid te worden gebruikt. Glucocorticoïdtherapie kan peritonitis of andere verschijnselen/symptomen gerelateerd aan maagdarfstelselaandoeningen, zoals perforatie, obstructie of pancreatitis, maskeren.

Bij aspecifieke colitis ulcerosa dienen glucocorticoïden voorzichtig te worden gebruikt, indien de mogelijkheid bestaat van dreigende perforatie, abces of andere pyogene infectie, diverticulitis, recente intestinale anastomose of actief of latent ulcus pepticum.

### **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.

### **Effecten op het skeletspierstelsel**

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

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

Gevalen van neuropathische artropathie zijn gemeld na het niet goedgekeurd toedienen van corticosteroïden door middel van intra-articulaire injecties.

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

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

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

### **Onderzoeken**

Gemiddelde en hoge doses hydrocortison of cortison kunnen een verhoging van de bloeddruk veroorzaken, evenals zout- en waterretentie en een verhoogde kaliumuitscheiding. Voedingsmaatregelen als zoutbeperking en kaliumsupplementen kunnen nodig zijn. Alle corticosteroïden verhogen de calciumuitscheiding.

### **Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**

Een multicenterstudie toonde een verhoogde mortaliteit na 2 weken en 6 maanden, na verwonding bij patiënten behandeld met methylprednisolonnatriumsuccinaat in vergelijking met placebo aan. Systemische corticosteroïden zijn niet geïndiceerd voor en dienen daarom niet te worden toegediend ter behandeling van traumatisch hersenletsel. Een causaal verband met behandeling met methylprednisolonnatriumsuccinaat is niet vastgesteld.

### **Overige**

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).

Het optreden van een feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, is gemeld na de toediening van systemische corticosteroïden. Corticosteroïden dienen alleen te worden toegediend aan patiënten met een vermoedelijk of vastgesteld feochromocytoom nadat de risico's en de voordelen goed tegen elkaar zijn afgewogen.

#### Pediatrische patiënten

De groei en ontwikkeling van zuigelingen/kleuters en kinderen die langdurig met corticosteroïden worden behandeld, dient nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Groeiremming kan optreden bij kinderen die gedurende lange tijd worden behandeld met glucocorticosteroïden in gespreide dagdoses. Alleen bij zeer ernstige indicaties is een dergelijk schema geoorloofd. Intermitterende dagelijkse toediening van glucocorticoiden kan deze bijwerking in de meeste gevallen voorkomen of minimaliseren.

Langdurig met corticosteroïden behandelde zuigelingen en kinderen lopen extra risico op verhoogde intracraniale druk.

Hoge doses corticosteroïden kunnen pancreatitis veroorzaken bij kinderen.

Hypertrofische cardiomyopathie kan zich ontwikkelen na toediening van methylprednisolon aan te vroeg geboren baby's. Om die reden dienen een passende diagnostische beoordeling en bewaking van de hartfunctie en -structuur te worden uitgevoerd.

#### Informatie over hulpstoffen

Solu-Medrol 40 mg poeder en 1 ml oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per Act-O-Vial, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Solu-Medrol 62,5 mg/ml poeder en 2 ml oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per Act-O-Vial, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Solu-Medrol 62,5 mg/ml poeder en 4 ml oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat 32,6 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, poeder voor oplossing voor infusie, bevat 58,3 mg natrium per flacon, overeenkomend met 2,92% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Solu-Medrol 1000 mg, poeder voor oplossing voor infusie, bevat 116,8 mg natrium per flacon, overeenkomend met 5,84% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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

- Methylprednisolon is een substraat van het cytochroom P450-enzym (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 6  $\beta$ -hydroxylatie van steroïden, de essentiële eerste metabole stap (fase 1) voor zowel endogene als synthetische corticosteroïden. Veel andere bestanddelen zijn eveneens substraten van CYP3A4, en sommige daarvan hebben (net als andere geneesmiddelen) aangetoond het metabolisme van glucocorticoiden te veranderen door inductie (upregulatie) of remming van het CYP3A4-enzym.

- CYP3A4-REMMERS – Geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 remmen, verlagen over het algemeen de leverklaring en verhogen de plasmaconcentratie van geneesmiddelen die een CYP3A4-substraat zijn, zoals methylprednisolon. Bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer dient de dosering van methylprednisolon wellicht te worden getitreerd om steroidtoxiciteit te voorkomen.
- CYP3A4-INDUCTOREN – Geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 induceren, verhogen over het algemeen de leverklaring, resulterend in verlaagde plasmaconcentraties van geneesmiddelen die een CYP3A4-substraat zijn. Bij gelijktijdige toediening kan een verhoging van de methylprednisolon dosering nodig zijn om het gewenste resultaat te bereiken.
- CYP3A4-SUBSTRATEN – Bij aanwezigheid van een ander CYP3A4-substraat kan de leverklaring van methylprednisolon worden beïnvloed, met de nodige overeenkomstige dosisaanpassing als gevolg. Mogelijk treden bijwerkingen van ieder afzonderlijk geneesmiddel eerder op bij gelijktijdige toediening.
- NIET DOOR CYP3A4 VEROORZAAKTE BIJWERKINGEN – Andere interacties en bijwerkingen die optreden met methylprednisolon staan beschreven in Tabel 1 hieronder.

In Tabel 1 staan de meest voorkomende en/of klinisch belangrijkste interacties of bijwerkingen van geneesmiddelen met methylprednisolon.

**Tabel 1. Belangrijke interacties/bijwerkingen van geneesmiddelen of stoffen met methylprednisolon**

<b>Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of HULPSTOF</b>	<b>Interactie/Bijwerking</b>
Antibacterieel - ISONIAZIDE	CYP3A4-REMMER. Daarnaast kan methylprednisolon leiden tot stijging van de acetylatiesnelheid en klaring van isoniazide.
Antibiotica, Antituberculose - RIFAMPINE (RIFAMPICINE)	CYP3A4-INDUCTOR
Anticoagulantia (oraal)	De invloed van methylprednisolon op orale anticoagulantia varieert. Er is melding geweest van zowel versterkte als verminderde werking van anticoagulantia bij gelijktijdig gebruik met corticosteroïden. Voor een goede anticoagulerende werking is het dan ook nodig dat de mate van coagulatie steeds goed wordt gecontroleerd.
Anticonvulsiva - CARBAMAZEPINE	CYP3A4-INDUCTOR (en SUBSTRAAT)
Anticonvulsiva - FENOBARBITAL - FENYTOÏNE	CYP3A4-INDUCTOREN
Anticholinergica - NEUROMUSCULAIRE BLOKKERS	Corticosteroïden kunnen invloed hebben op de werking van anticholinergica. 1) Er is melding geweest van een acute myopathie bij gelijktijdig gebruik van hoge doses corticosteroïden en anticholinergica, zoals neuromusculaire blokkers (zie voor meer informatie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). 2) Er is melding geweest van een antagonistisch effect van de neuromusculair blokkerende werking van pancuronium en vecuronium bij patiënten die corticosteroïden gebruiken. Deze interactie kan zich voordoen met alle competitieve

<b>Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of HULPSTOF</b>	<b>Interactie/Bijwerking</b>
	neuromusculaire blokkers.
Anticholinesterasen	Steroïden kunnen de effecten van anticholinesterases bij myasthenia gravis verminderen.
Antidiabetica	Omdat corticosteroïden de bloedglucoseconcentraties kunnen verhogen, is dosisaanpassing van antidiabetische middelen wellicht noodzakelijk.
Anti-emetica - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-REMMERS (en SUBSTRATEN)
Antifungaal - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	CYP3A4-REMMERS (en SUBSTRATEN)
Antiviraal - 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, resulterend in verlaagde plasmaconcentraties.
Farmacokinetische versterker - COBICISTAT	CYP3A4-REMMERS
Aromatasereammers - AMINOGLUTETHIMIDE	Aminoglutethimide geïnduceerde bijniersuppressie kan de endocriene veranderingen, die door langdurige glucocorticoïdtherapie worden veroorzaakt, verergeren.
Calciumkanaalblokker - DILTIAZEM	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT)
Anticonceptiva (oraal) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRON	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT)
- GRAPEFRUITSAP	CYP3A4-REMMER
Immunosuppressivum - CICLOSPORINE	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT) 1) Wederzijdse remming van het metabolisme treedt op bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en methylprednisolon, wat kan leiden tot een verhoging van de plasmaconcentratie van één of beide geneesmiddelen. Mogelijk treden bijwerkingen van ieder afzonderlijk geneesmiddel dan ook eerder op bij gelijktijdige toediening. 2) Convulsies bij gelijktijdig gebruik van methylprednisolon en ciclosporine zijn gemeld.
Immunosuppressivum - CYCLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	CYP3A4-SUBSTRATEN
Macrolide antibiotica - CLARITROMYCINE - ERYTROMYCINE	CYP3A4-REMMERS (en SUBSTRATEN)
Macrolide antibiotica - TROLEANDOMYCINE	CYP3A4-REMMER
NSAID's (niet-steroïdale anti-ontstekingsremmers) - hoge dosis ASPIRINE	1) Een verhoogde incidentie van bloedingen en ulceratie in het maag-darmstelsel is mogelijk bij gelijktijdig toediening van corticosteroïden met NSAID's.

Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of HULPSTOF	Interactie/Bijwerking
(acetylsalicylzuur)	2)Methylprednisolon kan de klaring van hoge doses aspirine verhogen, hetgeen kan leiden tot verlaagde salicylaat-plasmaspiegels. Staken van behandeling met methylprednisolon kan leiden tot verhoogde salicylaat-plasmaspiegels en een verhoogd risico op salicylaattoxiciteit.
Kaliumverlagende middelen	Bij gelijktijdige toediening van corticosteroiden en kaliumverlagende middelen (zoals diuretica) dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van hypokaliëmie. Er is ook een verhoogd risico op hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en amfotericine B, xanthines of beta-2-agonisten.

Gevallen van onverenigbaarheid: Om problemen met compatibiliteit en stabiliteit te voorkomen, wordt aanbevolen methylprednisolonnatriumsuccinaat gescheiden toe te dienen van andere intraveneus toegediende stoffen. Fysiek met methylprednisolon natriumsuccinaat onverenigbare geneesmiddelen in oplossingen zijn onder andere: allopurinol natrium, doxapramhydrochloride, tigecycline, diltiazemhydrochloride, calciumgluconaat, vecuroniumbromide, rocuroniumbromide, cisatracuriumbesilaat, glycopyrrolaat, propofol (zie rubriek 6.2 voor aanvullende informatie).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Solu-Medrol in zwangere vrouwen. Ervaring tot nu toe laat geen duidelijk verhoogde incidentie zien van aangeboren afwijkingen na gebruik van corticosteroiden bij zwangere vrouwen.

Methylprednisolon passeert de placenta.

Bij hogere doseringen kan remming van de bijnierschorsfunctie in de ongeborene/neonaat niet worden uitgesloten. Daarom dienen deze kinderen na de geboorte zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Verder zijn bij kinderen, waarvan de moeder tijdens de zwangerschap is blootgesteld aan corticosteroiden, lage geboortegewichten waargenomen.

Gegevens uit dierstudies hebben reproductie toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Solu-Medrol kan overeenkomend met de goedgekeurde indicaties worden gebruikt.

Chronisch gebruik van hogere doses dient zoveel mogelijk te worden vermeden.

##### Borstvoeding

Corticosteroiden worden in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. Tijdens behandeling met lage doses Solu-Medrol (< 80 mg/dag) kan borstvoeding worden gegeven. Bij hogere doses en indien Solu-Medrol gedurende een langere periode dient te worden gebruikt, wordt aangeraden om na toediening 3 tot 4 uur te wachten met voeden.

##### Vruchtbaarheid

Er is geen bewijs dat corticosteroiden de vruchtbaarheid nadelig beïnvloeden (zie rubriek 5.3).

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

Het effect van corticosteroiden op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is niet systematisch onderzocht. Bijwerkingen, zoals duizeligheid, vertigo, visuele stoornissen en vermoeidheid, zijn mogelijk na behandeling met corticosteroiden. In dergelijke gevallen dienen patiënten niet te rijden of machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De in tabel 2 vermelde bijwerkingen werden gezien bij parenterale corticosteroidtherapie. De opname ervan in dit overzicht betekent niet dat deze specifieke bijwerking is gezien bij het gebruik van methylprednisolonnatriumsuccinaat. De frequentie van de onderstaande bijwerkingen kan niet worden bepaald met de beschikbare data en is in de tabel vermeld als niet bekend.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met de gecontra-indiceerde intrathecale/epidurale toedieningswijzen: arachnoïditis, functionele gastro-intestinale aandoening/blaasdisfunctie, hoofdpijn, meningitis, paraparese/paraplegie, convulsies, zintuiglijke stoornis. De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend.

**Tabel 2. Tabel met bijwerkingen**

<b>MedDRA Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Opportunistische infectie, infectie gemaskeerd, activatie van latente infectie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Leukocytose
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Syndroom van Cushing, hypopituitarisme, steroïden-ontwenningssyndroom, bijnierschorsinsufficiëntie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Metabole acidose, natriumretentie, vochtretentie, alkalose hypokaliëmie, dyslipidemie, glucosetolerantie verlaagd, insulinebehoefte verhoogd, lipomatose, toegenomen eetlust (mogelijk met gewichtstoename tot gevolg)
<i>Psychische stoornissen</i>	Affectieve stoornis (inclusief depressieve stemming, euforische stemming, affectlabiliteit, drugsafhankelijkheid, zelfmoordgedachten), psychische stoornis (inclusief manie, wanen, hallucinaties en schizofrenie), persoonlijkheidsverandering, verwarde toestand, angst, stemmingwisselingen, abnormaal gedrag, slapeloosheid, prikkelbaarheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Epidurale lipomatose, verhoogde intracraniale druk (met papiloedeem [benigne intracraniale hypertensie]), convulsies, amnesie, cognitieve stoornis, duizeligheid, hoofdpijn
<i>Oogaandoeningen</i>	Chorioretinopathie, cataract, glaucoom, exoftalmie, corneaperforatie, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	Congestief hartfalen (bij daarvoor gevoelige patiënten), hartstilstand, aritmieën
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Trombotische voorvallen, hypertensie, hypotensie

**Tabel 2. Tabel met bijwerkingen**

<b>MedDRA Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinumaandoeningen</i>	‘Gaspingsyndroom’, longembolie, hik
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Ulcus pepticum (met mogelijke perforatie en bloeding van het ulcus pepticum), darmperforatie, maagbloeding, pancreatitis, peritonitis <sup>#</sup> , ulceratieve oesofagitis, oesofagitis, opgezette buik, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid, braken, vieze smaak
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Hepatitis <sup>†</sup> , toename van leverenzymen (bijvoorbeeld alanine-aminotransferase en aspartaataminotransferase)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Angio-oedeem, hirsutisme, petechiën, ecchymose, huidatrofie, erytheem, hyperhidrose, huidstriae, huiduitslag, pruritus, urticaria, acne, hypopigmentatie van de huid
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Spierzwakte, myalgie, myopathie, spieratrofie, osteoporose, osteonecrose, pathologische fractuur, neuropathische artropathie, artralgie, groeivertraging, ruggenmergcompressiebreuk, peesbreuk
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Onregelmatige menstruatie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Afgenomen genezing, perifeer oedeem, vermoeidheid, malaise, reacties op de plaats van de injectie
<i>Onderzoeken</i>	Intraoculaire druk verhoogd, koolhydraattolerantie afgenomen, bloed kalium verlaagd, urine calcium verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloed alkaline fosfatase verhoogd, bloed ureum verhoogd, onderdrukking van reacties op huidtests

<sup>†</sup> Hepatitis werd gemeld bij IV toediening (zie rubriek 4.4).

<sup>#</sup> Peritonitis kan het primaire verschijnsel/symptoom zijn van een maagdarmsstelselaandoening, zoals perforatie, obstructie of pancreatitis (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Ervaring met methylprednisolonnatriumsuccinaat in (placebogecontroleerde) studies bij kinderen en adolescenten is beperkt. Daarom is het niet mogelijk een algemene uitspraak te doen over het veiligheidsprofiel van methylprednisolonnatriumsuccinaat bij gebruik bij kinderen en adolescenten.

De groei kan worden onderdrukt bij langdurige glucocorticoïdbehandeling (zie rubriek 4.4).

Infecties, die ernstiger of zelfs fataal verloop hebben bij gelijktijdig gebruik van glucocorticosteroiden (bijvoorbeeld waterpokken of mazelen), komen vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen*

Er is geen klinisch syndroom van acute overdosering met corticosteroiden. Een acute overdosering van glucocorticosteroiden, inclusief methylprednisolon, wordt niet verwacht te leiden tot ernstige levensbedreigende situaties. Meldingen van acute toxiciteit en/of dood als gevolg van overdosering met corticosteroiden zijn zeldzaam. Behalve bij zeer extreme doseringen is het onwaarschijnlijk dat een paar dagen van excessieve glucocorticosteroid dosering, schadelijke effecten geeft bij afwezigheid van specifieke contra-indicaties, zoals bij patiënten met diabetes mellitus, glaucoom of een actieve peptische ulcer, of bij patiënten met medicatie als digitalis, coumarine-achtige anticoagulantia of kalium-deplerende diuretica.

### *Behandeling*

In geval van overdosering is er geen specifiek tegengif beschikbaar; de behandeling zal ondersteunend en symptomatisch zijn. Complicaties als gevolg van de metabole effecten van het glucocorticosteroid of van de schadelijke effecten van de onderliggende of bijkomende aandoening of als gevolg van geneesmiddelinteracties dienen op passende wijze te worden behandeld.

Houd een goede vloeistofinname en controleer de elektrolyten in serum en urine, met bijzondere aandacht voor natrium- en kaliumbalans. Behandel een elektrolytendisbalans indien nodig. Methylprednisolon is dialyseerbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticosteroiden voor systemisch gebruik, ATC-code: H02AB04

Solu-Medrol is een injecteerbare vorm - intramusculair en intraveneus - van methylprednisolon, een synthetisch glucocorticosteroid. Glucocorticosteroiden worden voornamelijk toegepast ter onderdrukking van ontstekingsreacties en immuunprocessen. Daarnaast hebben zij echter tal van andere effecten, waaronder een stimulerend effect op de koolhydraat- en eiwitstofwisseling.

Methylprednisolon bezit een sterke ontstekingsremmende activiteit (vijf maal sterker dan hydrocortison) en tevens anti-allergische en immunosuppressieve eigenschappen.

Equivalent aan 40 mg methylprednisolon zijn de volgende doses: 50 mg prednisolon, 50 mg prednison, 40 mg triamcinolon en 7,5 mg dexamethason.

Omdat methylprednisolon geringe mineralocorticosteroid werking heeft, bestaat er vrijwel geen invloed op de water- en natriumhuishouding.

Glucocorticosteroiden diffunderen door 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 hierop volgende proteïnesynthese van diverse enzymen, die uiteindelijk verantwoordelijk zouden zijn voor de effecten die na systemisch gebruik van glucocorticosteroiden worden waargenomen. De maximale farmacologische werkzaamheid van de corticosteroiden wordt later bereikt dan de maximale serumspiegels 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**

#### Absorptie

De farmacokinetiek van methylprednisolon is lineair, ongeacht de toedieningsweg.

Na de intraveneuze infusie van 1000 mg methylprednisolonnatriumsuccinaat over een periode van 30 minuten, worden bij de patiënten methylprednisolonserumpieken gemeten van 16 tot 72  $\mu\text{mol/l}$ . Binnen de 24 uur na toediening dalen deze waarden bij de meeste patiënten tot 0,12 à 3,4  $\mu\text{mol/l}$  en nog eens 24 uur later tot 0,06 à 0,13  $\mu\text{mol/l}$ .

Na i.v. en i.m. toediening van 40 mg methylprednisolonnatriumsuccinaat werden lage plasma spiegels gemeten van de natriumsuccinaatester van methylprednisolon met  $t_{\text{max}}$  waarden van circa 0,08 en 0,29 uur, respectievelijk, hetgeen wijst op een snelle omzetting in methylprednisolon. Na orale toediening waren er geen plasma spiegels detecteerbaar. Methylprednisolon  $C_{\text{max}}$  waarden worden na circa 0,8, 1, 1,6 en 2 uur bereikt na i.v., i.m., en orale toediening van een oplossing en tabletten, respectievelijk. AUC waarden na i.v. en i.m. toediening waren vergelijkbaar, en ongeveer 25% hoger vergeleken met orale toediening.

### Distributie

Methylprednisolon wordt uitgebreid gedistribueerd in de weefsels, passeert de bloed-hersenbarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk. De plasma-eiwitbinding van methylprednisolon in mensen is ongeveer 77%.

Het schijnbare verdelingsvolume na i.v. toediening is ongeveer 1,4 l/kg.

### Biotransformatie

Bij mensen wordt methylprednisolon in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten; de belangrijkste zijn 20  $\alpha$ -hydroxymethylprednisolon en 20  $\beta$ -hydroxymethylprednisolon. Metabolisme in de lever vindt primair plaats via CYP3A4.

Methylprednisolon kan, net als veel CYP3A4-substraten, ook een substraat zijn voor het ABC(ATP-binding cassette)-transporteiwit P-glycoproteïne, waardoor het invloed heeft op weefsel distributie en interacties met andere geneesmiddelen.

### Eliminatie

Na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld methylprednisolon wordt 75% van de totale radioactiviteit binnen de 96 uur in de urine teruggevonden en 9% na 5 dagen in de feces.

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

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

In de conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde doses zijn geen andere risico's geïdentificeerd dan die zijn te verwachten bij aanhoudende blootstelling aan exogene bijnierschorssteroiden.

Er zijn geen aanwijzingen dat corticosteroiden mutageen zijn. Er zijn geen lange termijn studies uitgevoerd bij dieren om het carcinogeen potentieel te beoordelen.

### Reproductie toxiciteit

Het is aangetoond dat corticosteroiden in verschillende diersoorten teratogeen zijn wanneer toegediend in doses die vergelijkbaar zijn met de humane dosis. In reproductieonderzoeken bij dieren werd aangetoond dat glucocorticoiden, zoals methylprednisolon, misvormingen (gespleten verhemelte, skeletmisvormingen) en intra-uteriene groeivertraging induceren.

Bij dieren zijn geen studies uitgevoerd om specifiek het potentieel van aantasting van de vruchtbaarheid te evalueren.



## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Het poeder voor oplossing voor injectie of intraveneuze infusie van alle Solu-Medrol formuleringen bevat de volgende hulpstoffen: mononatriumfosfaatmonohydraat (E339) en watervrij dinatriumfosfaat (E339). Het poeder voor oplossing voor injectie van Solu-Medrol 40 mg/ml bevat bovendien sucrose. Het oplosmiddel van alle Act-O-Vial presentaties bevat 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 uit de weg te gaan, wordt aanbevolen methylprednisolonnatriumsuccinaatoplossingen zoveel mogelijk los van andere geneesmiddelen toe te dienen: rechtstreeks intraveneus, via een aparte intraveneuze fles, als intraveneuze "piggy back" of via een infuuspomp (zie rubriek 4.5 voor aanvullende informatie).

Geneesmiddelen die parenteraal toegediend worden, dienen visueel beoordeeld te worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring voorafgaand aan de toediening.

### 6.3 Houdbaarheid

Niet-gereconstitueerde product:

*Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie*  
2 jaar

*Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 mg en 1000 mg*  
5 jaar

*Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (2 ml)*  
2 jaar

*Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (4 ml)*  
5 jaar

*Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:*

#### 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.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij bij het openen/reconstitutie/verdunning de kans op microbiologische besmetting wordt uitgesloten. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

*Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 mg en 1000 mg en Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:*

**Na reconstitutie met oplosmiddel:**

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het gereconstitueerde product bij een temperatuur beneden 25°C te worden bewaard en binnen 12 uur na reconstituëren te worden gebruikt. Indien de oplossing niet binnen 12 uur wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening.

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

De aldus bereide 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.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet-gereconstitueerde product:

- *Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:* Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- *Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 mg en 1000 mg:* Voor deze geneesmiddelen zijn er geen speciale bewaarcondities.
- *Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:* Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

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

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie*

Glazen tweekamer flacon van 1 ml, Ph. Eur. Type 1, met broombutyl rubberen afscheiding en een HDPE kap (Act-O-Vial). Het onderste gedeelte bevat het poeder en het bovenste gedeelte bevat het oplosmiddel.

*Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 mg en 1000 mg*

Glazen flacon met broombutyl rubberen stop en aluminium/polypropyleen kap.

*Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie*

Glazen tweekamer flacon van 2 of 4 ml, Ph. Eur. type 1, met broombutyl rubberen afscheiding en een HDPE kap (Act-O-Vial). Het onderste gedeelte bevat het poeder en het bovenste gedeelte bevat het oplosmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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 flacon te brengen.
2. Zwenken tot volledige oplossing.
3. Het beschermende plastic schijfje in het centrum van de plastic dop verwijderen.
4. De rubberstop ontsmetten.
5. De injectienaald in het centrum door de stop prikken tot de tip net zichtbaar is aan de onderkant. De vial omkeren en de vereiste dosis optrekken.

*Gebruiksaanwijzing van de flacon*

Onder aseptische omstandigheden respectievelijk 7,8 ml of 15,6 ml water voor injectie aan de flacon met respectievelijk 500 mg of 1000 mg steriel poeder toevoegen.

*Bereiding van oplossingen voor intraveneuze infusie.*

De oplossing dient eerst volgens de 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 (doses tot en met 250 mg) tot ten minste 30 minuten (doses hoger dan 250 mg). De daaropvolgende doses mogen op dezelfde wijze worden toegediend. Indien gewenst mag het middel in verdunde oplossingen worden toegediend door het, na bereiding ex tempore, te mengen met 5% dextrose in water, fysiologische zoutoplossing, 5% dextrose in 0,45% of 0,9% natriumchloride. Voor houdbaarheid en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik, zie rubriek 6.3. Parenterale geneesmiddelen dienen voor toediening visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en verkleuring in geval de oplossing en flacon het toelaat.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer bv  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle a/d IJssel

## **8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ingeschreven in het register onder:

Solu-Medrol 40 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, RVG 05302

Solu-Medrol, poeder voor oplossing voor infusie, 500 mg en 1000 mg, RVG 06664

Solu-Medrol 62,5 mg/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, RVG 07041

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Solu-Medrol 40 mg/ml, RVG 05302 – 17 april 1967

Solu-Medrol 500 mg en 1000 mg, RVG 06664 – 04 april 1973

Solu-Medrol 62,5 mg/ml, RVG 07041 – 05 januari 1976

Datum van laatste verlenging:

Solu-Medrol 40 mg/ml, RVG 05302 – 23 december 2021

Solu-Medrol 500 mg en 1000 mg, RVG 06664 – 4 april 2013

Solu-Medrol 62,5 mg/ml, RVG 07041 – 4 april 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 4.2, 4.4, 6.2 en 9: 23 december 2021.