

Solu-Medrol®

R EF

Pfizer

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 40 mg

Vattenlöslig glukokortikoid för snabb effekt

Aktiv substans:

Metylprednisolon

ATC-kod:

H02AB04

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Solu-Medrol® pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 40 mg , 125 mg, 500 mg, 1 g och 2 g

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-05-22.

Indikationer

Tillstånd där intensiv behandling är önskvärd, t.ex. vid chock av olika genes, som komplement till annan behandling, status

astmaticus, svåra allergiska tillstånd, anafylaktiska reaktioner och pseudokrupp. Beträffande septisk chock, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Svåra reaktioner efter insekts- och ormbett.

Hjärnödem i samband med primära tumörer eller metastaser, kirurgi eller strålning.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (bland annat laktosmonohydrat i styrkan 40 mg/ml, som kan innehålla spår av mjölkprotein).
- Känd eller misstänkt allergi mot komjölk (gäller endast styrkan 40 mg/ml), se avsnitt Varningar och försiktighet
- Vid systemiska svampinfektioner

Dosering

Dosering

Initialt ges 10-125 mg, beroende på det tillstånd som skall behandlas, intravenöst under en period av en till flera minuter.

Efterföljande doser kan ges intravenöst eller intramuskulärt i intervall, som bestäms av patientens svar och kliniska tillstånd.

Vid chock ges 30 mg/kg långsamt intravenöst (minimum 10 minuter). Denna dos kan upprepas, om tillfredsställande svar ej erhålles inom 2-4 timmar.

Vid hjärnödem: 40 mg intramuskulärt var 6:e timma rekommenderas som initialdos.

Doserna kan reduceras för barn men bör mera bestämmas av svårighetsgraden hos patientens tillstånd och behandlingssvaret än av ålder och vikt.

Doserna bör inte underskrida 0,5 mg/kg/24 timmar.

Inte för intratekal/epidural användning.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs vid njursvikt.

OBS! Vissa läkemedelsformuleringar med metylprednisolonnatriumsuccinat innehåller bensylalkohol (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Varningar och försiktighet

Glukokortikoider bör ej ges vid infektioner utan samtidig kausal behandling.

Vaccinering med levande vaccin bör ges under sträng övervakning.

Kortikosteroider i hög dos kan interferera med aktiv respektive inaktiv immunisering.

Rutinanvändning av kortikosteroider vid septisk chock rekommenderas inte.

Abrupt utsättande av långtidsbehandling av kortikosteroider kan leda till abstinensbesvär och akut binjurebarksinsufficiens.

Försiktighet bör iakttas vid osteoporos, nyanlagda tarmanastomoser, psykoser, ulcus ventriculi et duodeni, ulcerös kolit, hypotyroidism, tuberkulos, diabetes, hypertoni, hjärtinsufficiens, epilepsi, njurinsufficiens, glaukom, neuromuskulära sjukdomar, hypertension samt vid behandling av växande individer.

Behandling med glukokortikoider kan maskera peritonit eller andra tecken eller symtom associerade med magtarmsbesvär som perforation, obstruktion eller pankreatit.

Resultaten från en multicenterstudie visar en ökad dödlighet under de 2 första veckorna hos de patienter med traumatisk hjärnskada som behandlats med metylprednisolonnatriumsuccinat jämfört med patienter behandlade med placebo (1.18 relativ risk). Mot bakgrund av detta skall metylprednisolonnatriumsuccinat inte användas rutinmässigt vid behandling av traumatisk hjärnskada.

Acetylsalisylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel skall användas med försiktighet vid behandling med kortikosteroider (se avsnitt Interaktioner).

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider bör endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierat feokromocytom efter övervägande av individuell risk/nytta (se avsnitt Biverkningar).

Intravenös administrering av konserveringsmedlet bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar, inklusive "gaspingsyndrom", och död hos barn. Även om normala terapeutiska doser av detta läkemedel vanligtvis ger betydligt lägre mängder av bensylalkohol än det som rapporterats i samband med "gaspingsyndrom" så är minsta mängd bensylalkohol som ger toxicitet inte känd. Risken för toxicitet beror på mängden bensylalkohol som administreras samt leverns kapacitet för nedbrytning. För tidigt

födda barn och barn med låg födelsevikt kan vara mer benägna att utveckla toxicitet. Använd läkemedlet endast om det är nödvändigt och om det inte finns några andra möjliga alternativ.

Ögon

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

Blodet och lymfsystemet

Trombos, däribland venös tromboembolism, har rapporterats i samband med kortikosteroider. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter som har eller kan vara predisponerade för tromboemboliska sjukdomar.

Magtarmkanalen

Höga doser av kortikosteroider kan orsaka akut pankreatit.

Lever och gallvägar

Läkemedelsinducerad leverskada såsom akut hepatit eller ökning av leverenzymmer kan uppstå efter upprepade stötdoser av intravenöst metylprednisolon (vanligen vid startdos ≥ 1 g/dygn). Sällsynta fall av levertoxicitet har rapporterats. Debuten kan dröja flera veckor eller längre. I majoriteten av de rapporterade fallen var biverkningarna reversibla efter avbruten behandling. Därför krävs lämplig monitorering.

Njurar och urinvägar

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med systemisk skleros eftersom en ökad förekomst av (möjligen dödlig) akut renal kris med högt blodtryck och minskad urinproduktion har observerats vid användning av kortikosteroider, däribland metylprednisolon, i medelhöga eller höga doser. Blodtryck och njurfunktion bör därför rutinmässigt kontrolleras. När akut renal kris misstänks, bör intensiv reglering av blodtrycket initieras.

Effekter på immunsystemet

Komjölksallergi (följande stycke gäller endast för Solu-Medrol 40 mg)

Solu-Medrol 40 mg innehåller laktosmonohydrat framställt från bovina källor som hjälpämne och kan därför innehålla spårmängder av komjölksproteiner (allergenerna i komjolk). Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive bronkospasm och anafylaxi, har rapporterats hos patienter som är allergiska mot komjölksprotein som behandlats för akuta allergiska tillstånd. Patienter med känd eller misstänkt allergi mot komjolk får inte ges Solu-Medrol 40 mg (se avsnitt Kontraindikationer).

Allergiska reaktioner mot komjölksproteiner ska övervägas hos patienter som får Solu-Medrol 40 mg för behandling av akuta allergiska tillstånd där symtomen förvärras eller som uppvisar nya allergiska symtom (se avsnitt Kontraindikationer). Administrering av Solu-Medrol ska stoppas och patienten ska erhålla lämplig behandling.

Interaktioner

Metylprednisolon metaboliseras i huvudsak av enzym CYP3A4. CYP3A4 katalyserar 6 β -hydroxylering av steroider, den väsentliga första metabola fasen för både endogena och syntetiska kortikosteroider.

CYP3A4-inducerare

Läkemedel som inducerar CYP3A4 aktivitet ökar leverclearance vilket resulterar i minskade plasma koncentrationer av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Samtidig medicinering med dessa läkemedel kan kräva en dosökning av metyloprednisolon. Exempel på CYP3A4-inducerare är fenobarbital, fenytoin, karbamazepin och rifampicin.

CYP3A4-inhiberare

Läkemedel som inhiberar CYP3A4-aktivitet minskar clearance i lever vilket leder till en ökad plasmakoncentration av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmande läkemedel, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas risken öka för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. Exempel på CYP3A4-hämmare är aprepitant, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, etinylestradiol, fosaprepitan, HIV proteashämmare (indinavir och ritonavir), isoniazid, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, norethindrone samt triacetyloleandomycin samt grapefruktjuice.

CYP3A4-substrat

Vid samtidig behandling med ett annat CYP3A4-substrat så kan leverclearance av metyloprednisolon påverkas, vilket kan kräva

dosjustering. Exempel på CYP3A4-substrat är aprepitant, ciklosporin, cyklofosfamid, diltiazem, erytromycin, etinylenestradiol, fosaprepitant, itraconazol, HIV proteashämmare, karbamazepin, ketokonazol, klaritromycin samt takrolimus.

Antivirala läkemedel

Kortikosteroider kan inducera HIV-proteasinhistorernas metabolism vilket resulterar i minskade plasmakoncentrationer.

Ciklosporin och metylprednisolon tros kunna hämma varandras metabolism, vilket kan öka koncentrationerna av det ena eller båda läkemedlena i plasma med ökad risk för biverkningar som följd. Konvulsioner har rapporterats då preparaten getts samtidigt.

Itraconazol minskar kraftigt metaboliskt clearance av metylprednisolon och ger en 4-faldig ökning av dess AUC och dubblerad halveringstid. Särskilt vid långtidsbehandling innebär detta en risk för steroidbiverkningar. Dossänkning för metylprednisolon rekommenderas.

Ketokonazol minskar metaboliskt clearance av metylprednisolon med 60 % med risk för förstärkta steroideffekter.

Rifampicin inducerar den mikrosomala oxidationen av glukokortikoider. Detta medför ett ökat steroidbehov under rifampicinbehandling och minskat behov efter sådan behandling.

Acetylsalicylsyra

Metylprednisolon i höga doser tros kunna öka clearance av höga doser acetylsalicylsyra, vilket kan leda till minskade salicylatnivåer

i serum. Utsättning av metylprednisolonbehandling kan leda till ökade salicylatnivåer i serum, vilket kan leda till en ökad risk för salicylattoxicitet.

Antikolinesteraser

Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser vid myasthenia gravis.

NSAID:

Samtidig användning av NSAIDs ökar risken för GI-biverkningar.

Orala antikoagulantia

Metylprednisolon kan både förstärka och försvaga effekten av antikoagulantia.

Neuromuskulära blockerare

Samtidig behandling med metylprednisolon och antikolinergika har orsakat akut myopati.

Kaliumsänkande läkemedel

När kortikosteroider administreras samtidigt med kaliumsänkande läkemedel (t.ex. diuretika) finns en ökad risk för hypokalemi och patienten bör monitoreras noggrant. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig behandling med amfotericin B, xantiner eller β -agonister.

Metylprednisolon ska ej blandas i lösning med andra läkemedel som administreras IV.

Graviditet

Kategori C.

I djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar) men dessa djurexperimentella resultat förefaller dock inte ha någon relevans för människa. Då inga adekvata reproduktionsstudier med metylprednisolonnatriumsuccinat på människa har utförts ska detta läkemedel användas under graviditet endast efter noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet för modern och fostret.

Efter långtidsbehandling har hos människa och djur konstaterats reducerad placenta- och födelsevikt. Spädbarn som fötts av mammor som har fått ansevärd doser av kortikosteroider under graviditeten måste observeras noggrant och utvärderas för symptom för binjurebarksinsufficiens, även om neonatal binjurebarksinsufficiens verkar vara sällsynt hos spädbarn som exponerats för kortikosteroider *in utero*.

Bensylalkohol kan passera till placentan (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Amning

Grupp III.

Metylprednisolon passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Detta läkemedel ska användas under amning endast efter en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet för modern och barnet.

Fertilitet

Kliniska data saknas. I djurstudier med upprepad dosering har kortikosteroider visats försämra fertiliteten (se avsnitt Prekliniska uppgifter)

Trafik

Solu-Medrol har vanligtvis ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar så som yrsel, synstörningar och fatigue kan förekomma vid behandling med kortikosteroider. Patienter som får dessa biverkningar bör inte framföra fordon eller använda maskiner.

Biverkningar

De biverkningar som kan uppträda vid långvarig behandlingsterapi med glukokortikoider är mycket sällsynta vid kortvarig parenteral behandling.

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

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Leukocytos (pga en omfördelning av intravaskulära granulocyter)
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Allergiska reaktioner
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Endokrina systemet</i>	Ingen känd frekvens	Feokromocytomrelaterad kris (se avsnitt Varningar och försiktighet)
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens	Metabolisk acidosis, epidural lipomatos
<i>Ögon</i>	Ingen känd frekvens	Korioretinopati, dimsyn (se avsnitt Varningar och försiktighet)
<i>Hjärtat</i>	Sällsynta	Hjärtarytmi, cirkulationssvikt, hjärtestillestånd, bradykardi (endast vid höga doser)
<i>Blodkärl</i>	Ingen känd frekvens	Trombotiska händelser
<i>Lever och gallvägar</i>	Ingen känd frekvens	Hepatit , ökning av leverenzymmer
<i>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</i>	Ingen känd frekvens	Perifert ödem
<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens	Ökning av blodurea

†Hepatit har rapporterats vid intravenös administrering (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Abstinenssymtom kan uppkomma vid abrupt utsättande av glukokortikoider utan relation till binjurebarkssvikt. Symtom så som

anorexi, illamående, kräkning, letargi, huvudvärk, feber, ledsmärta, fjällning av huden, myalgi, viktninskning, och/eller hypotension kan uppkomma. Dessa effekter anses vara beroende av plötslig förändring i glukokortikoidkoncentration snarare än av låga kortikosteroid nivåer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet, symtom och behandling: Symptomatisk behandling.

Möjligen kan akut överdosering aggravera preexisterande sjukdomstillstånd såsom ulcus, elektrolytrubbningar, infektioner, ödem. Upprepade stora doser metylprednisolon har givit levernekros och amylassteoring. Bradyarytmier, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd observerade vid i.v. tillförsel av stora doser metylprednisolon och dexametason.

Metylprednisolon är dialyserbart.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Metylprednisolon är ett 6-alfa-metylerat derivat av prednisolon med antiinflammatorisk, antiallergisk och immunosuppressiv effekt. Verkningsmekanismen är ej helt klarlagd.

Farmakodynamisk effekt

Genom metyleringen har den mineralkortekoida aktiviteten nästan helt eliminerats. Därmed sker ingen natriumretention, och ödem undviks. Solu-Medrol innehåller den i vatten mycket lösliga Natriumsuccinatestern av metylprednisolon och är avsett för intravenös och intramuskulär administrering. Injicerad mängd Solu-Medrol hydrolyseras snabbt och nästan fullständigt av kolinesteras till fritt metylprednisolon.

Klinisk effekt och säkerhet

För ekvipotenta doser behövs ungefär 5 gånger lägre dos av metylprednisolon jämfört med hydrokortison.

Farmakokinetik

Absorption

Farmakokinetiken för Metylprednisolon är oberoende av administrationsväg. Efter intravenös injektion av 30 mg/kg Solu-Medrol erhålles snabbt en maximal plasmakoncentration av ca 20 ug/ml.

Distribution

Metylprednisolon distribueras ut i vävnaden i stor omfattning, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i modersmjölk. Distributionsvolymen är cirka 1,4 l/kg. Plasmaprotein-bindningen av metylprednisolon är cirka 77 % hos människa.

Metabolism

Hos människa metaboliseras metylprednisolon i levern till inaktiva metaboliter och utsöndras i huvudsak via urin. Metabolismen i levern sker i huvudsak via CYP3A4 (för interaktioner baserade på CYP 3A4-medierad metabolism se avsnitt Interaktioner).

Eliminering

Halveringstiden för elimination av metylprednisolon är 1,7 - 5,2 timmar. Total clearance är cirka 5 - 9 ml/min/kg.

Metylprednisolon är dialyserbart.

Prekliniska uppgifter

Karcinogenes

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt i karcinogenicitetsstudier på gnagare.

Mutagenes

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt för gentoxicitet. Metylprednisolonsuleptanat, som strukturellt liknar metylprednisolon, gav negativt resultat i begränsade genotoxicitetsstudier.

Reproduktionstoxicitet:

Toxicitetsstudier med upprepad dosering av kortikosteroider till råttor påvisar minskad fertilitet. Hanråttor gavs kortikosteron vid doserna 0, 10 och 25 mg/kg/dag som subkutan injektion en gång dagligen under 6 veckor och parades med obehandlade honor. Den höga dosen sänktes till 20 mg/kg/dag efter dag 15. Färre parningspluggar observerades, vilket kan ha varit sekundärt till atrofiska effekter på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster minskade.

I reproduktionsstudier på djur har glukokortikoider som metylprednisolon visats öka incidensen av missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar), embryofetal dödlighet (t.ex. ökning av resorptioner) och intrauterin tillväxthämning. Kortikosteroider har visats vara teratogena hos många arter när de ges i doser motsvarande den humana dosen.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Metylprednisolonnatriumsuccinat motsvarande 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g och 2 g metylprednisolon.

500 mg, 1 g och 2 g: Hjälppämne med känd effekt: Bensylalkohol 9 mg/ml.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Vattenfritt dinatriumfosfat

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Solu-Medrol 40 mg innehåller dessutom laktosmonohydrat

Lösningsmedel

40 mg och 125 mg

Vatten för injektionsvätskor

500 mg, 1 g och 2 g

Bensylalkohol

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Vid intravenös infusion sättes preparatet till 100-500 ml

infusionslösning (natriumklorid

9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml), upp till 3 g Solu-Medrol kan lösas i 50 ml vätska (för hållbarhet se avsnitt Hållbarhet).

Koncentrationen av metylprednisolon i färdigberedd lösning är 40 mg/ml (40 mg), i övriga ampuller 62,5 mg/ml. Grumlig lösning skall ej användas. Grumling kan inträffa framförallt vid blandning med sura lösningar. Idealt pH-område är 7,4-7,9.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Solu-Medrol 40 mg och 125 mg: 2 år

Solu-Medrol 500 mg, 1 g och 2 g: 5 år

Färdigberedd lösning för intravenös eller intramuskulär injektion: Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 12 timmar vid högst 25 °C. Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är lagringstid och förhållanden användarens ansvar.

Färdigberedd lösning för infusion:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 3 timmar vid högst 25 °C samt i 24 timmar vid 2 °C - 8 °C. Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte

används omedelbart är lagringstid och förhållanden användarens ansvar.

Suspensionen färdigställs på följande sätt:

1. Tryck ovanifrån hårt på plasthatten varvid spädningsvätskan rinner ner i nedre delen av flaskan.
2. Skaka förpackningen tills innehållet är upplöst.
3. Ta bort den lilla del av plasthatten som täcker gummiproppen.
4. Desinficera gummiproppen.
Obs! Steg 1-4 måste vara klara innan du fortsätter.
5. Stick in nålen vinkelrätt mot mitten av gummiproppen och så långt att sprutspetsen syns.
6. Vänd förpackningen och drag upp önskad dos.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 40 mg

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 125 mg

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 mg

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för*

närvarande ej

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1 g

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare:
tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2 g

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för
närvarande ej*