

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Depo-Medrol 40 mg/ml, suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is methylprednisolonacetaat 40 mg/ml (overeenkomend met 36,4 mg methylprednisolon).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie

pH 3.0-7.0

Osmolaliteit 330 mosmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

A. VOOR INTRAMUSCULAIRE TOEDIENING

Wanneer orale toediening onmogelijk is en dit produkt in aanmerking komt voor de behandeling van de aandoening, kan Depo-Medrol intramusculair worden gebruikt in de volgende gevallen:

1. Reumatologische aandoeningen

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

- Post-traumatische artrose
- Synovitis bij artrose
- Reumatoïde artritis, met inbegrip van de juveniele vorm (in sommige gevallen kan een laag gedoseerde onderhoudstherapie noodzakelijk zijn)
- Acute en subacute bursitis
- Epicondylitis
- Acute aspecifieke tenosynovitis
- Acute artritis bij jicht
- Arthritis psoriatica
- Spondylitis ankylopoetica

Tijdens een exacerbatie of als onderhoudstherapie in bepaalde gevallen van:

- Systemische lupus erythematosus
- Systemische dermatomyositis (polymyositis)

2. Collageenziekten

Tijdens een exacerbatie of als onderhoudstherapie in bepaalde gevallen van:

- Acute reumatische carditis

3. Pulmonale aandoeningen

- Sarcoïdose
- Berylliosis

- Fulminerende of gedissemineerde longtuberculose bij gelijktijdige toediening van adequate tuberculostatica
 - Loeffler's syndroom, indien andere middelen geen effecten hebben gesorteerd
 - Longaandoeningen ten gevolge van aspiratie
 - Allergische longziekten, zoals boer- en duivenmelkerslong
 - Bronchiaal astma
4. Gastro-enterologische aandoeningen
Om de patiënt over een kritieke ziekteperiode heen te helpen bij:
- Colitis ulcerosa
 - Enteritis regionalis (ziekte van Crohn)
5. Hematologische aandoeningen
- Verworven (auto-immune) anaemia haemolytica
 - Secundaire trombocytopenie bij volwassenen
 - Erythroblastopenie (aplastische anemie)
 - Congenitale (erytroïde) anaemia hypoplastica
6. Endocrinologische aandoeningen
- Primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
 - Acute bijnierschorsinsufficiëntie
(Voor deze indicaties zijn hydrocortison of cortison in combinatie met mineralocorticoïden de keuzepreparaten. Synthetische analogen in combinatie met mineralocorticoïden kunnen evenwel in bepaalde gevallen worden toegepast; bij kinderen is aanvulling met mineralocorticoïden bijzonder belangrijk.)
 - Congenitale bijnierhyperplasie
 - Niet-etterende thyreoïditis
7. Oncologische aandoeningen
Voor palliatieve behandeling van:
- Leukemieën en maligne lymfomen
 - Acute leukemie bij kinderen
 - Hypercalciëmie ten gevolge van kanker
 - M. Kahler
8. Oogheelkundige aandoeningen
Ernstige acute en chronische oogaandoeningen van allergische en inflammatoire aard, zoals:
- Herpes zoster ophthalmicus
 - Iritis, iridocyclitis
 - Chorioretinitis
 - Diffuse uveïtis posterior
 - Neuritis optica
 - Medicamenteuze overgevoeligheidsreacties
 - Arteriitis temporalis
9. Dermatologische aandoeningen
- Pemphigus
 - Ernstige vormen van erythema multiforme (syndroom van Stevens-Johnson)
 - Dermatitis exfoliativa
 - Mycosis fungoides
 - Dermatitis herpetiformis bullosa
 - Ernstige dermatitis seborrhoeica
 - Ernstige psoriasis
10. Allergische aandoeningen
- Onderdrukking van ernstige of invaliderende allergische toestanden en anafylactische reacties, die niet reageren op adequate conventionele therapieën
11. Oedemateuze toestanden
- Voor inductie van diurese of remissie van proteïnurie bij nefrotisch syndroom, zonder uremie, van het idiopathisch type of veroorzaakt door lupus erythematosus
12. Diverse

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

B. VOOR INTRASYNOVIALE, PERIARTICULAIRE, INTRABURSALE TOEDIENING OF TOEDIENING IN WEKE WEEFSELS (zie eveneens Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

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

- Synovitis bij osteoarthritis
- Reumatoïde artritis
- Acute en subacute bursitis
- Acute artritis bij jicht
- Epicondylitis
- Acute specifieke tenosynovitis
- Post-traumatische osteoarthritis

C. VOOR INTRALESIONALE TOEDIENING

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

A. TOEDIENING VOOR LOKALE WERKING

Depo-Medrol maakt de conventionele behandeling geenszins overbodig.

Het vermindert de symptomen maar is niet curatief en heeft geen invloed op de oorzaak van de ontsteking.

1. Reumatoïde- en osteoarthritis

De dosis voor intra-articulaire toediening hangt af van de grootte van het gewricht en varieert naargelang van de ernst van de toestand van elke individuele patiënt. In chronische gevallen kan het aantal injecties per week variëren van één tot vijf, afhankelijk van de verlichting na de eerste injectie. De volgende tabel geldt als leidraad:

Tabel 1. Algemene richtlijn voor de dosering

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

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

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

2. Bursitis

Voor de inspuiting dient de injectieplaats zorgvuldig te worden gereinigd en geïnfiltrerd met een oplossing à 1% procaïnehydrochloride. Met een lege spuit (naald kaliber 20 tot 24) wordt het vocht uit de bursa geaspireerd. Terwijl de naald ter plaatse blijft wordt de aspiratiespuit vervangen door een spuitje dat de gewenste dosis Depo-Medrol bevat. Na injectie wordt de naald verwijderd en wordt een verbandje aangelegd.

3. Varia: ganglia, tendinitis, epicondylitis

Bij tendinitis of tenosynovitis dient er op gelet te worden de suspensie in de peesschede en niet in de pees zelf in te spuiten. In gestrekte toestand is de pees goed palpeerbaar. Bij epicondylitis dient de pijnlijkste plek zorgvuldig bepaald te worden, waarna de suspensie daar geïnfiltrerd wordt. In de ganglia van de peesscheden dient de suspensie rechtstreeks in de cyste ingespoten te worden. In veel gevallen volstaat één injectie om de omvang van de cyste te verkleinen en zelfs te doen verdwijnen.

Naargelang van de ernst van de aandoening kan de dosis variëren van 4 tot 30 mg. Bij recurrerende of chronische gevallen kunnen herhaalde inspuitingen noodzakelijk blijken.

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

4. Injecties voor lokale werking bij dermatologische aandoeningen

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

B. TOEDIENING VOOR SYSTEMISCHE WERKING

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

De dosis dient individueel aangepast te worden naargelang van de ernst van de aandoening en de respons van de patiënt.

Hoewel bij kinderen en zuigelingen een lagere dosis dient te worden toegediend, dient deze toch eerder te worden bepaald volgens de ernst van de aandoening dan volgens leeftijd en lichaamsgewicht.

Hormoontherapie is een aanvulling en geen vervanging van de conventionele behandeling.

Wanneer het geneesmiddel gedurende meerdere dagen toegediend werd, dient de dosis verminderd of geleidelijk stopgezet te worden. De ernst en de verwachte duur van de aandoening en de reactie van de patiënt op de medicatie vormen de belangrijkste factoren voor de bepaling van de dosis. Wanneer bij een chronische aandoening een spontane remissie optreedt, dient de behandeling onderbroken te worden. Bij langdurige behandeling dienen routine laboratoriumtests (zoals urineonderzoek, bloedsuiker, bloeddruk, lichaamsgewicht en radiografie van de thorax) geregeld uitgevoerd te worden. Bij patiënten die aan maagzweren of ernstige dyspepsie hebben geleden, is radiografie van het bovenste gedeelte van het gastro-intestinaal stelsel wenselijk. Bij patiënten met adrenogenitaal syndroom kan één enkele intramusculaire injectie van 40 mg om de twee weken aangewezen zijn. De wekelijkse intramusculaire onderhoudsdosis voor patiënten met reumatoïde artritis varieert van 40 tot 120 mg. De gebruikelijke dosis voor patiënten met dermatologische letsels die baat vinden bij een systemische corticotherapie, bedraagt 40 tot 120 mg intramusculair methylprednisolonacetaat per week gedurende één tot vier weken. Bij acute ernstige dermatitis veroorzaakt door bepaalde planten (o.a. *Rhus toxicodendron*), kan binnen de 8 tot 12 uur na intramusculaire inspuiting van één enkele dosis van 80 tot 120 mg verlichting optreden. Bij chronische contactdermatitis kan het nodig zijn de injectie na 5 of 10 dagen te herhalen. Bij dermatitis seborrhoica kan een wekelijkse dosis van 80 mg volstaan om de symptomen te onderdrukken. Astmapatiënten ondervinden verlichting binnen de 6 à 48 uur na intramusculaire toediening van 80 tot 120 mg; deze kan verscheidene dagen tot zelfs twee weken aanhouden.

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

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 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)
- Ulcus ventriculi en duodeni
- Tropische worminfecties
- 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 bij het gebruik van systemische glucocorticoidtherapie zijn ook geldig voor Depo-Medrol.
- Intraveneuze toediening
- Intrathecale toediening

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 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 corticosteroïden 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

Glucocorticoiden 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 glucocorticosteroïden te beginnen, de infectie te worden behandeld. Onder de invloed van glucocorticoiden 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 corticosteroïden 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. Bij acute infectie geen glucocorticoiden intrasynoviaal, intrabursaal of intratendineus toedienen voor een lokaal effect. Wanneer wordt behandeld met een hogere dosis corticosteroïden neemt de frequentie van het optreden van complicaties door infecties toe. Patiënten onder corticosteroïdtherapie dienen niet tegen pokken te worden ingeënt. Andere immunisatieprocedures zijn evenmin aangewezen bij patiënten onder corticosteroïdtherapie. Vooral bij gebruik van hoge doses zijn andere inenting evenmin aangewezen vanwege de mogelijke risico's voor neurologische complicaties en ontoereikende antilichaamrespons. Bij actieve tuberculose mogen corticosteroïden 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 corticosteroïdtherapie nauwkeurig te worden gevolgd om mogelijke reactivatie van de ziekte tijdig op te sporen. Tijdens langdurige corticosteroïdtherapieën dienen deze patiënten een chemoprophylactische behandeling te ontvangen.

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

Routinematig gebruik bij septische shock wordt niet aanbevolen. Klinische data naar het effect van methylprednisolon 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 corticosteroïden te krijgen (zie ook het deel over 'Endocriene effecten').

Effecten op het immuunsysteem

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

Endocriene effecten

Langdurig toegediende farmacologische doses corticosteroïden 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 glucocorticoidbehandeling. 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. In 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. Ook 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.

Een steroïden-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, 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 glucosespiegels in het bloed verhogen, al bestaande diabetes verergeren en de kans op diabetes mellitus vergroten bij patiënten onder langdurige corticosteroïdbehandeling. Dit geldt zowel voor het gebruik als hoofdbehandeling of als adjuvans.

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 corticosteroïd 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).

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

Oculaire effecten

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

Langdurig gebruik van corticosteroiden 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 glucocorticoïden krijgen toegediend.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. 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 corticosteroiden. 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.

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

Effecten op de bloedvaten

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

Effecten op het maag-darmstelsel

Hoge doses corticosteroiden kunnen acute pancreatitis veroorzaken.

Glucocorticoïdtherapie 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 corticosteroiden dienen NSAID's derhalve met terughoudendheid te worden gebruikt. Glucocorticoïdtherapie kan peritonitis of andere verschijnselen/symptomen gerelateerd aan maag-darmstelselaandoeningen, zoals perforatie, obstructie of pancreatitis, maskeren.

Bij specifieke colitis ulcerosa dienen glucocorticoïden voorzichtig te worden aangewend in geval van dreigende perforatie, abces of een andere pyrogene infectie. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij diverticulitis, recente intestinale anastomose en actieve of latente ulcus pepticum. Dit geldt zowel voor het gebruik als hoofdbehandeling of als adjuvans.

Effecten op lever en galblaas

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 ≥ 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 corticosteroiden, meestal bij patiënten met afwijkingen in neuromusculaire transmissie (bijvoorbeeld myasthenia gravis) of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anti-cholinergica, zoals neuromusculaire blokkers (bijvoorbeeld pancuronium). Deze acute myopathie is gegeneraliseerd, kan optreden bij oculaire en respiratoire spieren en kan resulteren in quadriparesis. Verhoogd creatinekinase kan optreden. Na het stoppen van de behandeling met corticosteroiden 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.

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Corticosteroiden 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 corticosteroiden verhogen de calciumuitscheiding.

Letsel, 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 corticosteroiden 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

Om een mogelijk infectieproces uit te sluiten, dient de gewrichtsvloeistof aan een adequaat onderzoek te worden onderworpen.

Een duidelijke vermeerdering van de pijn, gepaard met plaatselijke zwelling, verdere beperking van de mobiliteit van het gewricht, koorts en malaise zijn mogelijke tekenen voor septische artritis.

Wanneer deze verwikkeling voorkomt en de diagnose van septikemie bevestigd wordt, dient de lokale behandeling met glucocorticoïdinjecties onderbroken te worden en een adequate antimicrobiële behandeling ingesteld worden.

In geval van pre-existente gewrichtsinfecties dienen lokale steroidinjecties vermeden te worden.

In onstabiele gewrichten mogen geen glucocorticoïden ingespoten worden.

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 corticosteroiden. Corticosteroiden 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.

Informatie over hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Algemene waarschuwingen en voorzorgen gerelateerd aan de toedieningswijze

Om infectie en contaminatie te voorkomen is een steriele techniek absoluut noodzakelijk.

Hoewel kristallen van corticosteroiden in de huid ontstekingsreacties onderdrukken, kan hun aanwezigheid desintegratie van cellulaire elementen en fysisch-chemische veranderingen in de basissubstantie van het bindweefsel veroorzaken. De daaruit voortvloeiende dermale en/of subdermale veranderingen kunnen op de plaats van de injectie inzinkingen in de huid veroorzaken. De graad van

deze reactie hangt af van de hoeveelheid ingespoten corticosteroiden. De regeneratie is meestal volledig na enkele maanden of nadat alle kristallen van het corticosteroid geabsorbeerd zijn. Om dermale en subdermale atrofie zoveel mogelijk te beperken, dient er op gelet te worden de aanbevolen doses niet te overschrijden. Indien mogelijk dienen steeds meerdere geringe injecties op de plaats van de aandoening uitgevoerd te worden.

Depo-Medrol is niet aangewezen voor intrathecale, epidurale, intranasale, intraoculaire of enige andere niet-aanbevolen toedieningswijze (zie bijwerkingen gemeld bij niet-aanbevolen toedieningswijzen).

Er zijn meldingen geweest van ernstige medische voorvallen die verband hielden met de intrathecale/epidurale toedieningswijzen (zie rubriek 4.8). Er dienen passende maatregelen te worden genomen om intravasculaire injectie te vermijden.

Dit preparaat mag niet gebruikt worden als multidose-vial. Na toediening van de gewenste dosis dient de resterende hoeveelheid suspensie vernietigd te worden.

Intra-musculaire en intrasynoviale toediening

Er dient rekening gehouden te worden met de vertraagde absorptiesnelheid bij I.M. toediening. De intrasynoviale en intramusculaire injectietechniek dient ook voorzorgen te omvatten tegen injectie of doorsijpelen in de dermis. Injectie in de deltaspiër dient vermeden te worden omwille van de hoge incidentie van subcutane atrofie.

Intrasynoviale injectie van glucocorticoiden kan zowel systemische als lokale effecten hebben.

Intra-articulaire toediening

Na intra-articulaire toediening van glucocorticoiden en verbetering van de symptomen dient overdadig gebruik van de gewrichten te worden vermeden. Verwaarlozen van deze voorzorg kan de gunstige invloed van de steroïden niet alleen opheffen, maar zelfs de beschadiging van het gewricht verergeren. Injecties in instabiele gewrichten zijn niet aangewezen. Herhaalde intra-articulaire injecties kunnen in sommige gevallen instabiliteit van de gewrichten tot gevolg hebben. Eventuele verslechtering kan radiografisch worden vastgesteld. De bijsluiter van het anaestheticum zorgvuldig lezen en alle nodige voorzorgen nemen wanneer voor injectie van Depo-Medrol een lokaal anaestheticum gebruikt wordt.

Pediatrische patiënten

De groei en ontwikkeling van zuigelingen/kleuters en kinderen die langdurig met corticosteroiden worden behandeld, dient nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Groeiremming kan optreden bij kinderen die gedurende lange tijd worden behandeld met glucocorticosteroiden in gespreide dagdosis. 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 corticosteroiden behandelde zuigelingen/kleuters en kinderen lopen extra risico op verhoogde intracraniele druk.

Hoge dosering van corticosteroiden kunnen pancreatitis veroorzaken bij kinderen.

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 β -hydroxylatie van steroïden, de essentiële eerste metabole stap (fase 1) voor zowel endogene als synthetische corticosteroiden. Veel andere stoffen zijn eveneens substraten van CYP3A4, sommige daarvan

hebben (net als andere geneesmiddelen) aangetoond het metabolisme van glucocorticoïden te veranderen door inductie (upregulatie) of remming van het CYP3A4-enzym (**Tabel 2**).

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 (**Tabel 2**).

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 (**Tabel 2**).

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 (**Tabel 2**).

NIET DOOR CYP3A4 VEROORZAAKTE BIJWERKINGEN – Andere interacties en bijwerkingen die optreden met methylprednisolon staan beschreven in Tabel 2 hieronder.

Tabel 2. Belangrijke interacties/effecten van geneesmiddelen of stoffen met methylprednisolon

| Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF | Interactie/Effect |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antibacterieel - ISONIAZIDE | CYP3A4-REMMER. Daarnaast kan methylprednisolon leiden tot stijging van de acetylatisnelheid en klaring van isoniazide. |
| Antibiotica, Antituberculose - RIFAMPINE (RIFAMPICINE) | CYP3A4-INDUCTOR |
| Anticoagulantia (oraal) | De invloed van methylprednisolon op orale anticoagulantia varieert. Er zijn meldingen geweest van zowel versterkte als verminderde effecten van anticoagulantia bij gelijktijdig gebruik met corticosteroiden. Zodoende dient de mate van coagulatie goed te worden gecontroleerd om het gewenste anticoagulatief effect te behouden. |
| Anticonvulsiva - CARBAMAZEPINE | CYP3A4-INDUCTOR (en SUBSTRAAT) |
| Anticonvulsiva - FENOBARBITAL - FENYTOÏNE | CYP3A4-INDUCTOREN |
| Anticholinergica - NEUROMUSCULAIRE BLOKKERS | Corticosteroiden kunnen invloed hebben op de werking van anticholinergica. 1) Er is melding geweest van een acute myopathie bij gelijktijdig gebruik van hoge doses corticosteroiden 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 neuromusculaire blokkerende werking van pancuronium en vecuronium bij patiënten die corticosteroiden gebruiken. Deze interactie kan zich voordoen bij alle competitieve neuromusculaire blokkers. |

| Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF | Interactie/Effect |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anticholinesterases | Steroïden kunnen de effecten van anticholinesterases bij myasthenie 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 met gereduceerde plasmaconcentraties tot gevolg. |
| Farmacokinetische versterker - COBICISTAT | CYP3A4-REMMERS |
| Aromataseremmers - AMINOGLUTETHIMIDE | Aminoglutethimide geïnduceerde bijniersuppressie kan de endocriene veranderingen, die door langdurige glucocorticoïdtherapie worden veroorzaakt, mogelijk 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-onstekingsremmers) - hoge dosis ASPIRINE (acetylsalicylzuur) | 1) Een verhoogde incidentie van bloedingen en ulceratie in het maag-darmstelsel is mogelijk bij gelijktijdige toediening van corticosteroïden en NSAID's. 2) Methylprednisolon kan de klaring van hoge doses aspirine verhogen, hetgeen kan leiden tot verlaagde salicylaat-plasmaspiegels. Staken van behandeling met methylprednisolon |

| Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF | Interactie/Effect |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 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, xanthenen of beta-2-agonisten. |

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Depo-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).

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

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

Borstvoeding

Corticosteroiden worden in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. Met name bij hogere intramusculaire doses gedurende een langere periode dient Depo-Medrol alleen tijdens borstvoeding gebruikt te worden na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen voor de moeder en het kind. Indien wordt besloten tot voortzetting van de borstvoeding bij langdurige behandeling van de moeder, dient het kind gecontroleerd te worden op tekenen van bijnierschorssuppressie.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van deze producten op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van spierzwakte, spieratrofie en stemmingsveranderingen (euforie en depressies). Bijwerkingen, zoals duizeligheid, 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 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.

De in tabel 3 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 methylprednisolonacetaat. De frequentie van de onderstaande bijwerkingen kan niet worden bepaald met de beschikbare data en is in de tabel vermeld als niet bekend.

Tabel 3. Tabel met bijwerkingen

| MedDRA Systeem/orgaanklasse | Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i> | Opportunistische infectie, infectie, infectie op de injectieplaats, 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 |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | Metabole acidose, epidurale lipomatose, natriumretentie, vochtretentie, alkalose hypokaliëmie, dyslipidemie, glucosetolerantie verlaagd, insulinebehoefte verhoogd, lipomatose, toegenomen eetlust (wat kan resulteren in gewichtstoename) |
| <i>Psychische stoornissen</i> | Affectieve stoornis (inclusief depressieve stemming, euforische stemming, affectlabiliteit, drugsafhankelijkheid, zelfmoordgedachte), psychotische stoornis (inclusief manie, wanen, hallucinaties en schizofrenie), psychische stoornis, persoonlijkheidsverandering, verwarde toestand, angst, stemmingswisselingen, abnormaal gedrag, insomnia, prikkelbaarheid |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | Toegenomen intracraniale druk (met papiloedeem [benigne intracraniale hypertensie]), convulsie, amnesie, cognitieve stoornis, duizeligheid, hoofdpijn |
| <i>Oogaandoeningen</i> | Chorioretinopathie, blindheid†, cataract, glaucoom, exoftalmie, wazig zien (zie ook rubriek 4.4) |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i> | Vertigo |
| <i>Hartaandoeningen</i> | Congestief hartfalen (bij daarvoor gevoelige patiënten) |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | Trombotische voorvallen, hypertensie, hypotensie |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> | Longembolie, hik |

Tabel 3. Tabel met bijwerkingen

| MedDRA Systeem/orgaanklasse | Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i> | Peptisch ulcus (met mogelijke perforatie en bloeding van het peptisch ulcus), darmperforatie, maagbloeding, pancreatitis, peritonitis [#] , ulceratieve oesofagitis, oesofagitis, opgezette buik, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i> | Hepatitis ^{††} , toename van leverenzymen (bijvoorbeeld alanine-aminotransferase en aspartaataminotransferase) |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | Angio-oedeem, hirsutisme, petechiae, ecchymose, huidatrofie, erytheem, hyperhidrose, huidstriae, huiduitslag, pruritus, urticaria, acne, huidhyperpigmentatie, huidhypopigmentatie |
| <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> | Steriel abces, afgenomen genezing, perifeer oedeem, vermoeidheid, malaise, reactie op de injectieplaats |
| <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 huidtesten |

† Zeldzame gevallen van blindheid in verband met intralesionale therapie aan het gezicht en het hoofd

†† Hepatitis werd gemeld bij IV toediening (zie rubriek 4.4).

Peritonitis kan het primaire verschijnsel/symptoom zijn van een maagdarmstelselaandoening, zoals perforatie, obstructie of pancreatitis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Ervaring met methylprednisolonacetaat in (placebo-gecontroleerde) studies bij kinderen en adolescenten is beperkt. Daarom is het niet mogelijk een algemene uitspraak te doen over het veiligheidsprofiel van methylprednisolonacetaat 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 (zie rubriek 4.4)

Bijwerkingen gemeld bij bepaalde niet-aanbevolen toedieningswijzen

- Intrathecaal/Epiduraal

Arachnoïditis, meningitis, paraparesis/paraplegie, zintuiglijke stoornissen, blaas- en darmstoornissen, hoofdpijn, stuipen

- Intranasaal

Tijdelijke of definitieve visusstoornissen gaande tot blindheid, allergische reacties, rhinitis

- Ophthalmisch
Tijdelijke of definitieve visusstoornissen gaande tot blindheid, verhoogde intraoculaire druk, oculaire en perioculaire ontsteking en allergische reacties, infecties, residu of atrofie ter hoogte van de injectieplaats
- Diverse injectieplaatsen (schedelhuid, oro-pharynx, ganglion sphenopalatinus): blindheid.

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.

4.9 Overdosering

Er bestaat geen klinisch syndroom van acute overdosering met methylprednisolonacetaat. Meldingen van acute toxiciteit en/of dood als gevolg van overdosering met corticosteroïden zijn zeldzaam. In geval van overdosering is er geen specifiek tegengif beschikbaar; de behandeling zal ondersteunend en symptomatisch zijn.

Methylprednisolon is dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Depo-Medrol is een steriele waterige suspensie van methylprednisolonacetaat. Het bezit een sterke ontstekingswerende activiteit en vertoont een verlengde werking.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Methylprednisolonacetaat is een vorm van methylprednisolon, een synthetisch glucocorticosteroid. Methylprednisolonacetaat heeft de algemene eigenschappen van methylprednisolon, maar is minder oplosbaar en wordt minder snel gemetaboliseerd, wat zijn langdurige werking verklaart. Methylprednisolonacetaat heeft een sterkere ontstekingswerende werking dan prednisolon. Tevens geeft het minder aanleiding tot natrium en waterretentie, kaliumverlies en hypertensie. Een dosis van 4,4 mg methylprednisolonacetaat (4 mg methylprednisolon) heeft een equivalent glucocorticosteroid (anti inflammatoir) effect als 20 mg hydrocortison, 5 mg prednison, 4 mg triamcinolon en 0,75 mg dexamethason.

Glucocorticosteroiden worden vooral toegepast voor de onderdrukking van ontstekingsreacties en immuunprocessen. Daarnaast hebben zij echter tal van andere effecten, waaronder die op de koolhydraat en eiwitstofwisseling. Glucocorticoïden diffunderen door de celmembranen en vormen complexen met specifieke receptoren in het cytoplasma. Deze complexen dringen dan 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. De maximale farmacologische werkzaamheid van de glucocorticoïden wordt later bereikt dan de piekserumspiegels en dit schijnt er op 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

Methylprednisolonacetaat wordt door serumcholinesterasen gehydrolyseerd tot het farmacologisch actieve methylprednisolon, dat in geringe mate aan plasma-eiwit gebonden wordt. Maximale plasmaspiegels worden ongeveer 4-8 uur na intramusculaire en intra-articulaire injectie bereikt. Een in-house studie van 8 vrijwilligers bepaalde de farmacokinetiek van een enkele 40 mg intramusculaire dosis van Depo-Medrol. Het gemiddelde van de individuele serum piek concentratie was $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, het gemiddelde van de individuele piek waarden was $7,25 \pm 1,04$ uur en het gemiddelde oppervlak onder de curve ('area under the curve'; AUC) was $1354,2 \pm 424,1$ ng/ml x uren (Dag 1-21).

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 verdelingsvolume na i.v. toediening is ongeveer 1.4 l/kg

Metabolisme

Bij mensen wordt methylprednisolon in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten; de belangrijkste zijn 20 α -hydroxymethylprednisolon en 20 β -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 weefseldistributie en interacties met andere geneesmiddelen.

Eliminatie

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 glucocorticoïden, 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

Macrogol 3350
Myristylpicolinechloride
Natriumchloride
Natriumhydroxide (E524) voor pH aanpassing
Zoutzuur (E507) voor pH aanpassing
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Omwille van mogelijke fysische onverenigbaarheden mag Depo-Medrol niet verdund of gemengd worden met andere oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

60 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Depo-Medrol 40 mg/ml, suspensie voor injectie

1 x 1 ml vial

1 x 1 ml wegwerpspuit

1 x 2 ml wegwerpspuit

1 x 5 ml vial

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel onderzocht te worden op eventuele aanwezigheid van partikels en verkleuring.

Schudden vóór gebruik.

Richtlijnen voor het gebruik van de spuit:

1. Verwijder het beschermdopje
2. Bevestig de naald op de spuit
3. Verwijder de beschermhuls van de naald

De spuit is klaar voor gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer bv

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle a/d IJssel

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

In het register ingeschreven onder RVG 00605

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 februari 1990

Datum van laatste verlenging: 1 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2 en 4.4: 6 mei 2021