

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylprednisolon ACE 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Methylprednisolon ACE 100 mg tabletten bevatten 100 mg methylprednisolon.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Methylprednisolon ACE bevat 161,5 mg lactose per tablet (als 170 mg lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, biconvexe, ronde tabletten met een diameter van 10 mm en een dikte van 4,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Methylprednisolon ACE 100 mg tabletten zijn geïndiceerd voor kortdurende behandeling van acute exacerbaties van multipale sclerose (MS).

Methylprednisolon kan de duur van relapsen verkorten, maar heeft geen invloed op de relapsfrequentie of ziekteprogressie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor de behandeling van acute MS is eenmaal daags 1000 mg gedurende 3 dagen.

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt om Methylprednisolon ACE toe te dienen met maagbescherming en tromboseprofylaxe. Na toediening van Methylprednisolon ACE moeten de bloeddruk, bloedglucosewaarde en serumelektrolyten van de patiënt nauwgezet worden gecontroleerd. Daarom wordt aanbevolen de eerste toediening in het ziekenhuis te laten plaatsvinden.

Aanbevolen wordt om Methylprednisolon ACE 's morgens toe te dienen om slapeloosheid te vermijden en om aan te sluiten op de natuurlijke dagelijkse cortisonfluctuaties in het lichaam.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Methylprednisolon ACE 100 mg tabletten bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Methylprednisolon-tabletten zijn gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- acute infecties: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (voor bacteriële infecties; zie rubriek 4.4);
- ulcus ventriculi en ulcus duodeni;
- tropische worminfecties.

Toediening van levende of levend verzwakte vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeling met immunosuppressieve doses corticosteroiden ondergaan of in de 3 voorgaande maanden hebben ondergaan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Immunosuppressieve effecten / verhoogde vatbaarheid voor infecties

Corticosteroiden kunnen de vatbaarheid voor infecties verhogen en sommige symptomen van een infectie maskeren. Ook kunnen tijdens het gebruik ervan nieuwe infecties optreden. Suppressie van de inflammatoire respons en immuunfunctie verhoogt de vatbaarheid voor fungale, virale en bacteriële infecties, alsook de ernst ervan. De klinische presentatie kan vaak atypisch zijn en de infectie kan een gevorderd stadium bereiken voordat deze herkend wordt.

Personen die immunosuppressiva gebruiken, zijn gevoeliger voor infecties dan gezonde personen. Waterpokken en mazelen bijvoorbeeld kunnen een ernstiger of zelfs letaal verloop hebben bij niet-immune kinderen of volwassenen onder behandeling met corticosteroiden. Bij een bevestigde diagnose van waterpokken is gespecialiseerde zorg en spoedeisende behandeling vereist. De corticosteroiden moeten niet worden stopgezet; mogelijk moet de dosis zelfs worden verhoogd. Blootstelling aan mazelen moet worden vermeden. In geval van blootstelling moet onmiddellijk medisch advies worden ingewonnen. Er kan profylaxe met gangbare intramusculaire immunoglobulinen nodig zijn.

Zo moeten corticosteroiden ook met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een bekende of vermoede parasitaire infectie, zoals infestatie met *Strongyloides* (rondworm). Deze kan leiden tot hyperinfectie en disseminatie met wijdverbreide migratie van larven, wat vaak gepaard gaat met ernstige enterocolitis en mogelijke letale gramnegatieve sepsis.

Toediening van levende of levend verzwakte vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeling met immunosuppressieve doses corticosteroiden ondergaan. De antilichaamrespons op andere vaccins kan verminderd zijn.

Het gebruik van corticosteroiden bij actieve tuberculose zou beperkt moeten blijven tot gevallen van fulminerende of gedissemineerde tuberculose waarbij het corticosteroid voor het onder controle houden van de aandoening wordt gecombineerd met passende behandeling met tuberculostatika. Als gebruik van corticosteroiden is geïndiceerd bij patiënten met latente tuberculose of tuberculinereactiviteit is zorgvuldige monitoring op mogelijke ziektereactivatie noodzakelijk. Tijdens een langdurige behandeling met corticosteroiden dient aan deze patiënten chemoprophylaxe te worden toegediend.

Er is melding gemaakt van Kaposi-sarcoom bij patiënten onder behandeling met corticosteroiden. Stopzetting van de behandeling met corticosteroiden kan tot klinische remissie leiden.

Immuunsysteem

Aangezien zich in zeldzame gevallen huidreacties en anafylactische/anafylactoïde reacties hebben voorgedaan bij patiënten onder behandeling met corticosteroïden, moeten voorafgaand aan toediening ervan passende voorzorgsmaatregelen worden getroffen, vooral als de patiënt ooit allergisch heeft gereageerd op geneesmiddelen.

Endocriene effecten

Bij patiënten onder behandeling met corticosteroïden die uitzonderlijke stress doormaken, is een verhoogde dosering van snelwerkende corticosteroïden vóór, tijdens en na de stressvolle situatie geïndiceerd.

Er kan tijdens langdurige behandeling adrenocorticale atrofie ontstaan, die nog maanden na beëindiging van de behandeling kan aanhouden. Bij patiënten die langer dan 3 weken zijn behandeld met hogere dan fysiologische doses systemische corticosteroïden (ongeveer 6 mg methylprednisolon) zou de behandeling niet abrupt moeten worden gestaakt.

Abrupte stopzetting van behandeling met systemische corticosteroïden die niet langer dan 3 weken heeft geduurd, is wel gepast als het niet waarschijnlijk wordt geacht dat de ziekte zal recidiveren. Het is niet waarschijnlijk dat abrupte stopzetting van doses methylprednisolon tot 32 mg per dag gedurende 3 weken leidt tot klinisch relevante suppressie van de HPA-as bij het merendeel van de patiënten. Bij de volgende groepen patiënten moet worden overwogen de behandeling met systemische corticosteroïden geleidelijk af te bouwen, zelfs na behandelingen van 3 weken of korter:

- Patiënten die herhaalde behandelingen met systemische corticosteroïden hebben ondergaan, vooral als deze langer dan 3 weken hebben geduurd;
- Wanneer een kortdurende behandeling is voorgeschreven binnen 1 jaar na stopzetting van langdurige behandeling (maanden of jaren);
- Patiënten bij wie nog andere gronden bestaan voor adrenocorticale insufficiëntie dan behandeling met exogene corticosteroïden; Abrupte stopzetting van glucocorticoïden kan bovendien leiden tot acute bijnierinsufficiëntie met een mogelijk dodelijke afloop;
- Patiënten onder behandeling met hogere doseringen systemische corticosteroïden dan 32 mg methylprednisolon per dag;
- Patiënten die herhaaldelijk doses in de avond innemen.

Er kan na abrupte stopzetting van glucocorticoïden tevens steroïd-abstinentiesyndroom optreden, schijnbaar losstaand van adrenocorticale insufficiëntie. Dit syndroom gaat gepaard met symptomen als anorexie, misselijkheid, braken, lethargie, hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, desquamatie, myalgie, gewichtsverlies en/of hypotensie. Aangenomen wordt dat deze effecten het gevolg zijn van de plotselinge verandering van de glucocorticoïdconcentratie en niet van lage corticosteroïdwaarden.

Glucocorticoïden kunnen het syndroom van Cushing veroorzaken of verergeren; om die reden moet gebruik ervan bij patiënten met de ziekte van Cushing worden vermeden.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroïden in te zetten bij patiënten met hypothyreoïdie; regelmatige controle van deze patiënten is dan vereist.

Thyreotoxische periodieke paralyse (TPP) kan optreden bij patiënten met hyperthyreoïdie en met door methylprednisolon geïnduceerde hypokaliëmie.

TPP moet worden vermoed bij patiënten die worden behandeld met methylprednisolon en die tekenen of symptomen van spierzwakte vertonen, vooral bij patiënten met hyperthyreoïdie.

Als TPP wordt vermoed, moet het kaliumgehalte in het bloed onmiddellijk worden gecontroleerd en adequaat worden behandeld om ervoor te zorgen dat het kaliumgehalte in het bloed weer normaal wordt.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Corticosteroiden, waaronder methylprednisolon, kunnen de bloedglucosewaarden verhogen, reeds bestaande diabetes verergeren en het risico op diabetes mellitus verhogen bij patiënten onder langdurige behandeling met corticosteroiden.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroiden in te zetten bij patiënten met diabetes mellitus (of met een familieanamnese van diabetes mellitus); regelmatige controle van deze patiënten is dan vereist.

Psychische effecten

Er kunnen bij gebruik van corticosteroiden psychische stoornissen optreden. Deze kunnen uiteenlopen van euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen en ernstige depressie tot manifeste psychotische verschijnselen. Emotionele instabiliteit en reeds bestaande psychotische stoornissen kunnen worden verergerd door corticosteroiden.

Patiënten en/of verzorgers moeten worden gewaarschuwd dat met systemische steroiden potentieel ernstige psychische bijwerkingen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). De symptomen manifesteren zich meestal enkele dagen tot enkele weken na de start van de behandeling. Het risico kan hoger zijn bij hogere doses/systemische blootstelling (zie ook rubriek 4.5), ofschoon op basis van doseringsniveaus geen voorspelling kan worden gedaan van het optreden, het type, de ernst of de duur van bijwerkingen. De meeste bijwerkingen verdwijnen na verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling, al kan specifieke behandeling nog noodzakelijk zijn.

Patiënten/verzorgers moeten worden aangemoedigd een arts te raadplegen als zich zorgwekkende psychische symptomen voordoen, vooral bij vermoeden van depressiviteit of zelfdodingsgedachten. Patiënten/verzorgers moeten alert zijn op eventuele psychische problemen die zich tijdens of direct na een geleidelijke verlaging/stopzetting van systemische steroiden kunnen voordoen, hoewel zelden melding is gemaakt van dergelijke reacties.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroiden in te zetten bij patiënten met een bestaande of eerder doorgemaakte ernstige stemmingsstoornis, of bij patiënten met eerstegraads bloedverwanten met een dergelijke stoornis. Dit geldt ook voor depressie, bipolaire stemmingsstoornis en eerder doorgemaakte psychose door steroïdgebruik.

Effecten op het zenuwstelsel

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroiden in te zetten bij patiënten met een convulsieve stoornis of myasthenia gravis (zie de toelichting bij myopathie in de rubriek ‘Musculoskeletale effecten’); regelmatige controle van deze patiënten is dan vereist. Er zijn meldingen geweest van epidurale lipomatose bij patiënten onder behandeling met corticosteroiden, meestal langdurig en bij hoge doses.

Oculaire effecten

Er kan melding worden gemaakt van visusstoornissen bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Als bij een patiënt symptomen optreden als wazig zicht of andere visusstoornissen, moet worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken. Hieronder vallen cataract, glaucoom of zeldzame aandoeningen als centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden. Centrale sereuze chorioretinopathie kan leiden tot netvliesloslating. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroiden in te zetten bij patiënten met glaucoom (of met een familieanamnese van glaucoom) en oculaire herpes simplex, vanwege het risico op corneaperforatie; regelmatige controle van deze patiënten is dan vereist. Langdurig gebruik van corticosteroiden kan leiden tot posterieur subcapsulair cataract en nucleair cataract (vooral bij kinderen), exoftalmie of een verhoogde intraoculaire druk, die glaucoom met mogelijke beschadiging van de oogzenuwen kan veroorzaken. Ook kunnen secundaire schimmel- en virusinfecties van het oog heviger zijn bij patiënten onder behandeling met glucocorticoiden.

Cardiale gebeurtenissen

Bijwerkingen van glucocorticoïden op het cardiovasculaire systeem, zoals dyslipidemie en hypertensie, kunnen patiënten die behandeld worden met glucocorticoïden met bestaande cardiovasculaire risicofactoren predisponeren voor bijkomende cardiovasculaire bijwerkingen bij langdurig gebruik en gebruik van hoge doses. Corticosteroïden moeten bij deze patiënten daarom weloverwogen worden ingezet en er moet aandacht zijn voor risicomodificatie en aanvullende hartmonitoring indien nodig. Behandeling op alternerende dagen en bij lage doses kan de incidentie van complicaties van corticosteroidtherapie doen afnemen. In gevallen van congestief hartfalen moeten systemische corticosteroïden met voorzichtigheid worden gebruikt, en uitsluitend indien strikt noodzakelijk.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroïden in te zetten bij patiënten met een recent doorgemaakt myocardinfarct (er is melding gemaakt van myocardruptuur); regelmatige controle van deze patiënten is dan vereist. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten onder behandeling met cardioactieve geneesmiddelen, zoals digoxine, vanwege steroïdgeïnduceerde verstoringen van het elektrolytenevenwicht/kaliumverlies (zie rubriek 4.8).

Vasculaire effecten

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroïden in te zetten bij patiënten met een van de onderstaande aandoeningen; regelmatige controle van deze patiënten is dan vereist.

Hypertensie

Predispositie voor tromboflebitis. Er is melding gemaakt van trombose, waaronder veneuze trombo-embolie, bij gebruik van corticosteroïden. Daardoor is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van corticosteroïden bij patiënten met trombo-embolische aandoeningen of een predispositie ervoor.

Gastro-intestinale effecten

Hoge doses corticosteroïden kunnen acute pancreatitis veroorzaken. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroïden in te zetten bij patiënten met een van de onderstaande aandoeningen; regelmatige controle van deze patiënten is dan vereist.

- ulcus pepticum;
- recent aangelegde intestinale anastomosen;
- abcessen of andere pyogene infecties;
- colitis ulcerosa;
- diverticulitis.

Behandeling met glucocorticoïden kan peritonitis maskeren of andere klachten en verschijnselen geassocieerd met gastro-intestinale aandoeningen, zoals perforatie, obstructie of pancreatitis. In combinatie met NSAID's is het risico op het ontstaan van gastro-intestinale ulcera verhoogd.

Hepatobiliaire effecten

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroïden in te zetten bij patiënten met leverfalen of levercirrose; regelmatige controle van deze patiënten is dan vereist. Er zijn in zeldzame gevallen hepatobiliaire aandoeningen gemeld. In het merendeel van de gevallen waren deze reversibel na staking van de behandeling. Passende controle is daarom wel vereist.

Musculoskeletale effecten

Bij gebruik van hoge doses corticosteroïden is melding gemaakt van acute myopathie, die meestal optreedt bij patiënten met aandoeningen van de neuromusculaire transmissie (bijvoorbeeld myasthenia gravis) of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticholinergica, zoals neuromusculaire blokkers (bijvoorbeeld pancuronium). Deze vorm van acute myopathie is gegeneraliseerd en kan oog- en ademhalingsspieren aantasten en leiden tot tetraparese. De creatinekinasewaarden kunnen verhoogd

zijn. Klinische verbetering of herstel na stopzetting van de behandeling met corticosteroïden kan weken tot jaren duren.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroïden in te zetten bij patiënten met osteoporose (met name postmenopauzale vrouwen hebben een verhoogd risico hierop); regelmatige controle van deze patiënten is dan vereist.

Nieren en urinewegen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met systemische sclerose, omdat er met corticosteroïden, waaronder methylprednisolon, een verhoogde incidentie van sclerodermale niercrisis is waargenomen. Daarom moeten de bloeddruk en nierfunctie (serumcreatinine) regelmatig worden gecontroleerd. Bij verdenking op een niercrisis moet de bloeddruk zorgvuldig worden gereguleerd.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de overweging om systemische corticosteroïden in te zetten bij patiënten met nierinsufficiëntie; regelmatige controle van deze patiënten is dan vereist.

Overige

Naar verwachting verhoogt gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische corticosteroïdale bijwerkingen. In dat geval moeten patiënten worden gecontroleerd op dergelijke bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Aspirine en niet-steroidale ontstekingsremmers moeten met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met corticosteroïden.

Er is melding gemaakt van feochromocytomcrisis, met mogelijk dodelijke afloop, na toediening van systemische corticosteroïden. Toediening van corticosteroïden aan patiënten met vermoed of gediagnosticeerd feochromocytom zou uitsluitend mogen plaatsvinden na zorgvuldige afweging van de baten en risico's.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten: Corticosteroïden veroorzaken groeivertraging bij zuigelingen, kinderen en adolescenten. De groei en ontwikkeling van zuigelingen en kinderen onder langdurige behandeling met corticosteroïden moeten nauwlettend worden gevolgd. Bij zuigelingen en kinderen onder langdurige behandeling met corticosteroïden bestaat een speciaal risico op verhoogde intracraniale druk.

Hoge doses corticosteroïden kunnen bij kinderen pancreatitis veroorzaken.

Gebruik bij ouderen

De meest voorkomende bijwerkingen van systemische corticosteroïden kunnen bij ouderen ernstigere consequenties hebben, met name osteoporose, hypertensie, hypokaliëmie, diabetes mellitus, vatbaarheid voor infecties en dunner wordende huid. Zorgvuldig klinisch toezicht is vereist ter voorkoming van levensbedreigende reacties.

Hulpstoffen

Lactose

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

Natrium

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

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 bij volwassenen. Het katalyseert de 6 β -hydroxylatie van steroïden, de essentiële eerste metabole stap (fase 1) voor zowel endogene als synthetische corticosteroiden. Veel andere verbindingen zijn ook substraten van CYP3A4. Van sommige daarvan (evenals van andere geneesmiddelen) is aangetoond dat ze de metabolisering van glucocorticoiden veranderen door inductie (upregulatie) of remming van het CYP3A4-enzym.

Geneesmiddelklasse of type geneesmiddel of stof	Interactie	Effect
Antibiotica, tuberculostatica - rifampicine - rifabutine	CYP3A4-inductor	CYP3A4-inductoren Geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit induceren, verhogen doorgaans de hepatische klaring, wat leidt tot een verlaagde plasmaconcentratie van geneesmiddelen die substraten van CYP3A4 zijn. Bij gelijktijdige toediening kan verhoging van de dosis methylprednisolon nodig zijn om het gewenste effect te bereiken.
Anti-epileptica - fenobarbital - fenytoïne - primidon		
Anti-epilepticum - carbamazepine	CYP3A4-inductor (en substraat)	CYP3A4-inductoren Zie bovenstaand kader CYP3A4-substraten Aanwezigheid van een ander CYP3A4-substraat kan van invloed zijn op de hepatische klaring van methylprednisolon, waardoor overeenkomstige dosisaanpassingen nodig zullen zijn. Mogelijk treden bijwerkingen van ieder afzonderlijk geneesmiddel eerder op bij gelijktijdige toediening.
Macrolideantibiotica - troleandomycine	CYP3A4-remmer	CYP3A4-remmers Geneesmiddelen die de CYP3A4-activiteit remmen, verlagen doorgaans de hepatische klaring en verhogen de plasmaconcentratie van geneesmiddelen die substraten van CYP3A4 zijn, zoals methylprednisolon. Bij
Calciumantagonist - mibefradil		
Histamine-H₂-receptorantagonist - cimetidine		
Antibioticum - isoniazide		

- grapefruitsap		aanwezigheid van een CYP3A4-remmer kan het nodig zijn de dosis methylprednisolon omlaag te titreren om steroidtoxiciteit te voorkomen. Daarnaast bestaat het potentiële effect van methylprednisolon dat de snelheid van acetylering en klaring van isoniazide verhoogt.
Anti-emetica - aprepitant - fosaprepitant Antimycotica - itraconazol - ketoconazol Calciumkanaalblokkers - diltiazem Anticonceptiva (oraal) - ethinylestradiol/norethisteron Immunosuppressiva - ciclosporine (1) Macrolideantibiotica - claritromycine - erytromycine Virostatica - hiv-proteaseremmers (2) (3) Farmacokinetische versterkers - cobicistat	CYP3A4-remmer (en substraat)	CYP3A4-remmers Zie bovenstaand kader CYP3A4-substraat Aanwezigheid van een ander CYP3A4-substraat kan van invloed zijn op de hepatische klaring van methylprednisolon, waardoor overeenkomstige dosisaanpassingen nodig zullen zijn. Mogelijk treden bijwerkingen van ieder afzonderlijk geneesmiddel eerder op bij gelijktijdige toediening. (1) Wederzijdse remming van de metabolisering 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. Er is melding gemaakt van convulsies bij gelijktijdig gebruik van methylprednisolon en ciclosporine. (2) Proteaseremmers, zoals indinavir en ritonavir, kunnen de plasmaconcentraties van corticosteroïden verhogen. (3) Corticosteroïden kunnen de metabolisering van hiv-proteaseremmers induceren, leidend tot verlaagde plasmaconcentraties.
Immunosuppressiva - cyclofosfamide - tacrolimus	CYP3A4-substraat	CYP3A4-substraten Aanwezigheid van een ander CYP3A4-substraat kan van invloed zijn op de hepatische klaring van methylprednisolon,

		waardoor overeenkomstige dosisaanpassingen nodig zullen zijn. Mogelijk treden bijwerkingen van ieder afzonderlijk geneesmiddel eerder op bij gelijktijdige toediening.
NSAID's (niet-steroïdale ontstekingsremmers) (4) - hooggedoseerde aspirine (5) (acetylsalicylzuur)	Niet door CYP3A4 gemedieerde effecten	(4) Een verhoogde incidentie van gastro-intestinale bloedingen en ulceratie is mogelijk bij gelijktijdige toediening van corticosteroïden en NSAID's. (5) Methylprednisolon kan de klaring van hooggedoseerde aspirine verhogen, wat kan leiden tot verlaagde salicylaatserumspiegels. Stopzetting van de behandeling met methylprednisolon kan leiden tot verhoogde salicylaatserumspiegels en daarmee tot een verhoogd risico op salicylaattoxiciteit.
Anticholinergica (6) - neuromusculaire blokkers (7)		(6) Er is melding gemaakt van acute myopathie bij gelijktijdig gebruik van hoge doses corticosteroïden en anticholinergica, zoals neuromusculaire blokkers. (zie voor aanvullende informatie 'Musculoskeletale effecten' in rubriek 4.4) (7) Er is melding gemaakt van een antagonistisch effect op de neuromusculair blokkerende werking van pancuronium en vecuronium bij patiënten die corticosteroïden gebruiken. Deze interactie kan zich naar verwachting voordoen bij alle competitieve neuromusculaire blokkers.
Cholinesteraseremmers		Steroïden kunnen de effecten van cholinesteraseremmers bij myasthenia gravis verminderen.
Antidiabetica		Doordat corticosteroïden de bloedglucoseconcentraties kunnen verhogen, kan dosisaanpassing van bloedglucoseverlagend middelen nodig zijn.
Anticoagulantia (oraal)		De werkzaamheid van cumarinederivaten kan

		versterkt zijn bij gelijktijdige behandeling met corticosteroïden en nauwkeurige controle van de INR of protrombinetijd is nodig om spontane bloedingen te voorkomen.
Kaliumverlagende middelen		Wanneer corticosteroïden gelijktijdig worden toegediend met kaliumverlagende middelen (bijv. diuretica), moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van hypokaliëmie. Er bestaat ook een verhoogd risico op hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden en amfotericine B, xanthenen of bèta-2-agonisten.
Aromataseremmers - aminoglutethimide		Door aminoglutethimide geïnduceerde bijniersuppressie kan endocriene veranderingen door langdurige behandeling met glucocorticoïden versterken.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van methylprednisolon bij zwangere vrouwen. Corticosteroïden, waaronder methylprednisolon, passeren de placenta. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Bij de mens is het risico op een laag geboortegewicht schijnbaar dosisgerelateerd en kan dit worden geminimaliseerd door toediening van lagere doses corticosteroïden. Pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap met een hoge dosis corticosteroïden is behandeld, moeten zorgvuldig worden geobserveerd en worden gecontroleerd op verschijnselen van bijnierinsufficiëntie.

Bij gebrek aan deugdelijke onderzoeken naar de effecten van methylprednisolon op de reproductie bij de mens mag dit geneesmiddel alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt na zorgvuldige beoordeling van de baten-risicoverhouding voor de moeder en de embryo, de foetus of het kind.

Borstvoeding

Corticosteroïden worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Dit kan leiden tot groeivertraging en bijniersuppressie bij met moedermelk gevoede pasgeborenen. Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven na zorgvuldige beoordeling van de baten-risicoverhouding voor de moeder en de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Methylprednisolon is niet beoordeeld in fertiliteitsonderzoeken bij dieren. Uit dieronderzoek is echter gebleken dat corticosteroïden invloed hebben op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

De invloed van corticosteroïden op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen is niet systematisch onderzocht. Het is mogelijk dat er na behandeling met corticosteroïden bijwerkingen optreden, zoals duizeligheid, draaiduizeligheid, visusstoornissen en vermoeidheid. Als de patiënt hier last van heeft, mag hij/zij geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequentiecategorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend.

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie†	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie (waaronder verhoogde vatbaarheid voor en ernst van infecties met suppressie van klinische klachten en verschijnselen)
	Niet bekend	Opportunistische infectie, recidief van latente tuberculose, peritonitis†
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Leukocytose, opvliegers, enkeloedeem
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
Endocriene aandoeningen	Vaak	Cushing-syndroom, bijnierinsufficiëntie
	Niet bekend	Hypopituitarisme
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Kaposi-sarcoom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Natriumretentie, vochtretentie
	Niet bekend	Metabole acidose, hypokaliëmisches alkalose, dyslipidemie; glucosetolerantie aangetast, insulinebehoefte verhoogd (of orale bloedglucoseverlagende middelen bij diabetici), lipomatose, toegenomen eetlust (die kan leiden tot: gewicht verhoogd); epidurale lipomatose
Psychische stoornissen	Vaak	Affectieve stoornis (waaronder zwaarmoedige stemming en euforische stemming)
	Niet bekend	Psychotische stoornis (waaronder manie, waan, hallucinatie en schizofrenie), psychotisch gedrag, affectieve stoornis (waaronder affectieve labiliteit, psychologische afhankelijkheid, zelfmoordgedachte), psychische stoornis, persoonlijkheidsverandering, verwarde toestand, angst, stemmingswisselingen,

		agitatie, abnormaal gedrag, insomnie, prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Intracraniale druk toegenomen (met papiloedeem [benigne intracraniale hypertensie]), insult, amnesie, cognitieve stoornis, duizeligheid, hoofdpijn
Oogaandoeningen	Vaak	Cataract
	Zelden	Gezichtsvermogen wazig (zie ook rubriek 4.4)
	Niet bekend	Glaucoom, exoftalmie, corneaverdunning, sclera-verdunning, chorioretinopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	Draaiduizeligheid
Hartaandoeningen	Niet bekend	Congestief hartfalen (bij gepredisponeerde patiënten), myocardruptuur (postinfarct), aritmie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Niet bekend	Hypotensie, arteriële embolie, trombotische gebeurtenissen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Longembolie, hik, borstkaspijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Peptisch ulcus (mogelijk met: peptisch ulcus perforatie en peptisch ulcus bloeding)
	Niet bekend	Intestinale perforatie, maagbloeding, pancreatitis, pyrose, ulceratieve oesofagitis, oesofagitis, abdominale distensie, buikpijn, diarree, dyspepsie, braken, metaalsmaak, dysgeusie, misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Acute hepatitis
	Niet bekend	Gestegen leverenzymen (bijv.: alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huidatrofie, acne
	Niet bekend	Angio-oedeem, hirsutisme, petechie, ecchymose, erytheem, hyperhidrose, huidstriae, uitslag, jeuk, netelroos, teleangiëctasieën, flebitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Spierzwakte, groeivertraging
	Niet bekend	Myalgie, myopathie, spieratrofie, osteoporose, osteonecrose, pathologische fractuur, neuropathische artropathie, artralgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Onregelmatige menstruatie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Gestoorde genezing
	Niet bekend	Perifeer oedeem, vermoeidheid, malaise, ontwenningssymptomen - te snelle verlaging van de dosering corticosteroïden na langdurige behandeling kan leiden tot acute bijnierinsufficiëntie, hypotensie en de dood (zie rubriek 4.4)
Onderzoeken	Vaak	Bloedkalium verlaagd
	Niet bekend	Intraoculaire druk verhoogd, koolhydraattolerantie afgenomen, calcium in urine verhoogd, alkalische fosfatase in bloed

		verhoogd, ureum in bloed verhoogd, suppressie van huidtestreacties*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Niet bekend	Peesruptuur (met name van de achillespees), compressiefractuur van wervelkolom

* Geen MedDRA-PT

† Peritonitis kan een van de eerste klachten of verschijnselen zijn van een gastro-intestinale stoornis, zoals perforatie, obstructie of pancreatitis (zie rubriek 4.4).

De incidentie van voorspelbare bijwerkingen van het gebruik van corticosteroïden, waaronder suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, correleert met de relatieve sterkte van het geneesmiddel, de dosering, het tijdstip van toediening en de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Ervaring met methylprednisolonacetaat in (placebogecontroleerde) onderzoeken bij kinderen en adolescenten is beperkt. Het is daarom niet mogelijk om algemene uitspraken te doen over het veiligheidsprofiel van methylprednisolonacetaat bij gebruik bij kinderen en adolescenten. Corticosteroïden veroorzaken groeivertraging bij zuigelingen, kinderen en adolescenten. De groei en ontwikkeling van zuigelingen en kinderen onder langdurige behandeling met corticosteroïden moeten nauwlettend worden gevolgd. Infecties, die een ernstiger of zelfs letaal verloop kunnen hebben bij gelijktijdig gebruik met glucocorticosteroïden (bijv. waterpokken of mazelen), komen vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen (zie rubriek 4.4). Bij zuigelingen en kinderen onder langdurige behandeling met corticosteroïden bestaat een speciaal risico op verhoogde intracraniale druk. Hoge doses corticosteroïden kunnen bij kinderen acute pancreatitis veroorzaken.

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 methylprednisolon. Meldingen van acute toxiciteit en/of dood als gevolg van overdosering met corticosteroïden zijn zeldzaam. In geval van overdosering is er geen specifiek antidotum beschikbaar. De behandeling dient ondersteunend en symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Glucocorticosteroïden, ATC-code: H02AB04

Werkingsmechanisme

Methylprednisolon is een synthetisch glucocorticoïd en een methyl derivaat van prednisolon. Methylprednisolon is een krachtige ontstekingsremmer met een groot inhiberend vermogen op het immuunsysteem. Glucocorticoïden werken voornamelijk door binding aan en activering van intracellulaire glucocorticoïdreceptoren. Geactiveerde glucocorticoïdreceptoren binden zich aan promotorgebieden van DNA (wat de transcriptie kan activeren of onderdrukken) en activeren transcriptiefactoren, wat leidt tot inactivatie van genen door deacetylering van histonen.

Corticosteroïden oefenen invloed uit op de nieren en de vocht- en elektrolytenbalans, de metabolisering van lipiden, eiwitten en koolhydraten, het skeletspierstelsel, het cardiovasculaire systeem, het immuunsysteem, het zenuwstelsel en het endocriene systeem. Corticosteroïden zijn tevens cruciaal bij handhaving van functies tijdens stressomstandigheden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Methylprednisolon wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie van methylprednisolon wordt na orale toediening bij gezonde volwassenen bij alle doses na ongeveer 1,5 tot 2,3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van methylprednisolon na orale toediening bij gezonde proefpersonen is doorgaans hoog (82% tot 89%).

Distributie

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

De binding van methylprednisolon aan plasmaproteïnen is bij de mens ongeveer 77%.

Metabolisme

Corticosteroïden worden voornamelijk in de lever gemetaboliseerd, maar ook in de nieren, en worden in de urine uitgescheiden. Bij de mens wordt methylprednisolon in de lever omgezet in inactieve metabolieten; de belangrijkste hiervan zijn 20 α -hydroxymethylprednisolon en 20 β -hydroxymethylprednisolon.

Metabolisering in de lever vindt primair plaats via het CYP3A4-enzym. (Voor een overzicht van geneesmiddelinteracties op basis van CYP3A4-gemedieerde metabolisering, zie rubriek 4.5.) Methylprednisolon kan, net als veel CYP3A4-substraten, ook een substraat zijn voor het ABC- (ATP-bindende cassette) transporteiwit P-glycoproteïne, waardoor het invloed heeft op weefseldistributie en interacties met andere geneesmiddelen.

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van methylprednisolon is lineair, onafhankelijk van de toedieningsweg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering. De waargenomen toxiciteit in de onderzoeken met herhaalde dosering betreft de verwachte toxiciteit bij constante blootstelling aan exogene bijnierschorssteroïden.

Mutageen potentieel

Methylprednisolon is niet formeel onderzocht op genotoxiciteit. Uit onderzoeken met structureel gerelateerde analoga van methylprednisolon is geen potentieel voor gen- en chromosoommutaties gebleken. Dit waren beperkte onderzoeken met bacteriën en zoogdiercellen.

Carcinogeen potentieel

Methylprednisolon is niet formeel beoordeeld in carcinogeniteitsonderzoeken bij knaagdieren. Carcinogeniteitstesten met andere glucocorticoïden bij muizen en ratten hebben variabele resultaten

opgeleverd. De gepubliceerde gegevens duiden er echter op dat verscheidene vergelijkbare glucocorticoïden, waaronder budesonide, prednisolon en triamcinolonacetonide, de incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen na orale toediening in het drinkwater bij mannelijke ratten kunnen verhogen. Dergelijke tumorigene effecten traden op bij doses die lager waren dan de klinisch gangbare doses uitgedrukt in mg/m². De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

Reproductietoxiciteit

Methylprednisolon is niet beoordeeld in fertiliteitsonderzoeken bij dieren. Er zijn ongewenste effecten op de fertiliteit bij mannelijke ratten waargenomen na toediening van corticosteron. Deze waren reversibel. Er werden gewichtsdeling en microscopische veranderingen van de prostaat en zaadblaasjes waargenomen. De aantallen innestelingen en levende foetussen waren verlaagd en deze effecten waren niet aanwezig na paring aan het einde van de herstelperiode.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Povidon (E1201)
Natriumzetmeelglycolaat
Colloïdaal silica (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 tabletten verpakt in aluminium-aluminium (al-al)-blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Ace Pharmaceuticals BV

Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
Nederland
+31 36 522 7201

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

RVG 130082

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 24 januari 2025