

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Methylprednisolot® 16 mg
 Methylprednisolot® 32 mg

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Methylprednisolot 16 mg

1 Ampulle mit Pulver enthält 20,92 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 15,78 mg Methylprednisolon.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 20,92 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 15,78 mg Methylprednisolon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Methylprednisolot 32 mg

1 Ampulle mit Pulver enthält 41,85 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 31,57 mg Methylprednisolon.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 41,85 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 31,57 mg Methylprednisolon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Methylprednisolot ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver und ein klares, farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alle Indikationen der Glukokortikoidtherapie, wenn eine sehr schnell einsetzende Wirkung oder aus besonderen Gründen, wie zum Beispiel bei Erbrechen oder Bewusstlosigkeit, eine parenterale Anwendung erforderlich ist, insbesondere bei:

- schwerem akutem Asthmaanfall
- Hirnödemen (nur bei computertomografisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik) bedingt durch Hirntumoren oder intrazerebrale Metastasen
- schweren allergischen Zustandsbildern (z. B. Quincke-Ödem, nach Insektenstichen)
- parenteraler Anfangsbehandlung akuter schwerer Hautkrankheiten (z. B. Pemphigus vulgaris, Erythrodermien)
- akuten Blutkrankheiten (z. B. autoimmunhämolytische Anämie, akute thrombozytopenische Purpura)
- akuten Leberparenchymerkrankungen (z. B. akute Alkoholhepatitis)
- toxischem Lungenödem aufgrund von Reizgasinhalation
- Addison-Krise (Mittel der ersten Wahl: Hydrocortison).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Dosisbereich liegt bei Erwachsenen bei akuter Symptomatik im Allgemeinen zwi-

schen 32 und 64 mg Methylprednisolon (1–2 Ampullen Methylprednisolot 32 mg) und mehr, bei Kindern zwischen 8 und 32 mg ($1/2$ –2 Ampullen Methylprednisolot 16 mg) bzw. zwischen 1 und 2 mg je kg Körpergewicht.

Im akut lebensbedrohlichen Fall erhalten Erwachsene 250–500 mg Methylprednisolon, Kinder 4–8 mg/kg Körpergewicht. Je nach Symptomatik können Einzeldosen bis zu 30 mg/kg Körpergewicht erforderlich sein. Für diese Dosierungen steht Methylprednisolot 250 mg/1000 mg zur Verfügung.

Die weitere Anwendung von Methylprednisolot richtet sich nach dem klinischen Bild. Die Injektionsintervalle betragen in Abhängigkeit vom Krankheitszustand zwischen 30 Minuten und 24 Stunden.

Bei den einzelnen Indikationen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Schwerer akuter Asthmaanfall

Initial 32–96 mg Methylprednisolon (1–3 Ampullen Methylprednisolot 32 mg) je nach Symptomatik neben der üblichen Basistherapie/Begleitmedikation. Diese Dosen können, abhängig vom klinischen Bild, alle 6 Stunden wiederholt werden.

Bei schweren, lebensbedrohlichen Asthmaanfällen (Status asthmaticus) empfiehlt es sich, initial Dosen von 250–500 mg Methylprednisolon zu verabreichen. Hierfür steht Methylprednisolot 250 mg zur Verfügung.

Hirnödem (bedingt durch Hirntumoren oder intrazerebrale Metastasen)

Bei akuten oder schweren Hirnödemen initial 250–500 mg Methylprednisolon. Hierfür steht Methylprednisolot 250 mg zur Verfügung. Zur Weiterbehandlung des akuten oder schweren Hirnödems bzw. beim leichten oder chronischen Hirnödem werden 32–64 mg Methylprednisolon (1–2 Ampullen Methylprednisolot 32 mg) in der Regel dreimal täglich über mehrere Tage eingesetzt. Gegebenenfalls erfolgt eine allmähliche Dosisreduktion und ein Übergang auf die orale Therapie.

Schwere allergische Krankheitsbilder (z. B. Quincke-Ödem, nach Insektenstichen)

Beim Quincke-Ödem werden 96–160 mg Methylprednisolon (3–5 Ampullen Methylprednisolot 32 mg) einmalig i. v. verabreicht, bei Insektenstichen einmalig 96 mg Methylprednisolon (3 Ampullen Methylprednisolot 32 mg) und mehr i. v.

Bei akuten Stenosen der oberen Luftwege kann eine Dosis von 250 mg Methylprednisolon, evtl. wiederholt nach 6 und 12 Stunden angewendet, erforderlich sein. Hierfür steht Methylprednisolot 250 mg zur Verfügung.

Akute schwere Hautkrankheiten (wie Pemphigus vulgaris, Erythrodermien)

Bei Hauterkrankungen kann je nach Schweregrad und Verlaufsform die orale Gabe von täglich 80–160 mg Methylprednisolon indiziert sein. In schweren, akuten Fällen ist auch die parenterale Anwendung von 96–160 mg Methylprednisolon (3–5 Ampullen Methylprednisolot 32 mg) in der Anfangsphase möglich, danach Übergang auf die orale Therapie.

Akute Blutkrankheiten (z. B. autoimmunhämolytische Anämie, akute thrombozytopenische Purpura)

Initial können, anstelle einer oralen Gabe, täglich 96–160 mg Methylprednisolon (3–5 Ampullen Methylprednisolot 32 mg) i. v. verabreicht werden; danach Übergang auf eine orale Therapie.

Akute Leberparenchymerkrankungen (z. B. akute Alkoholhepatitis)

Initial täglich 16–32 mg Methylprednisolon i. v., danach Übergang auf eine orale Therapie.

Toxisches Lungenödem aufgrund von Reizgasinhalation

Sofort 1000 mg Methylprednisolon i. v. injizieren, evtl. Wiederholung nach 6, 12 und 24 Stunden. Hierfür steht Methylprednisolot 1000 mg zur Verfügung. An den folgenden zwei Tagen je 32 mg Methylprednisolon dreimal täglich i. v., anschließend über weitere zwei Tage je 16 mg Methylprednisolon dreimal täglich i. v.; danach stufenweiser Abbau und Übergang auf inhalative Kortikoide.

Addison-Krise

Initial 16–32 mg Methylprednisolon als Infusion neben den üblichen begleitenden Therapiemaßnahmen. Anschließend weitere 16–32 mg Methylprednisolon als Infusion über 24 Stunden; danach Übergang auf eine orale Substitutionstherapie, erforderlichenfalls zusammen mit einem Mineralokortikoid.

Art der Anwendung

Methylprednisolot kann i. v. injiziert und infundiert werden. Die intramuskuläre Injektion sollte aufgrund unsicherer Resorptionsverhältnisse nur dann durchgeführt werden, wenn eine intravenöse Gabe nicht möglich ist. Die i. v. Injektion muss langsam erfolgen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Die Dauer der Behandlung mit Methylprednisolot ist individuell in Abhängigkeit vom klinischen Bild und beträgt üblicherweise nur wenige Tage.

Nach einer Langzeittherapie, insbesondere mit vergleichsweise hohen Dosen, sollte Methylprednisolot nicht abrupt, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Glukokortikoide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schweren Infektionen darf Methylprednisolot nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektöser Therapie angewendet werden. Bei den folgenden Erkrankungen sollte eine Behandlung mit Methylprednisolot nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung

und falls erforderlich zusätzlicher gezielter antiinfektöser Therapie begonnen werden:

- akute Virusinfektionen (z. B. Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- HBsAg-positive chronisch aktive Hepatitis
- ca. 8 Wochen vor und bis zu 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen
- systemische Mykosen und Parasitosen (z. B. Infektionen mit Amöben, Nematoden)
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- akute und chronische bakterielle Infektionen
- bei Tuberkulose in der Anamnese (Warnung: Reaktivierung) Anwendung nur unter Tuberkulose-Prophylaxe und sorgfältiger ärztlicher Überwachung.

Zusätzlich sollte eine Therapie mit Methylprednisolol in den folgenden Fällen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und falls erforderlich unter zusätzlicher spezifischer Therapie begonnen werden:

- Magen-Darm-Ulzera
- schwere Osteoporose
- schwer einstellbare Hypertonie
- schwer einstellbarer Diabetes mellitus
- psychiatrische Erkrankungen (auch anamnestisch)
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation mit Peritonitis darf Methylprednisolol in den folgenden Fällen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden:

- schwere Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, mit Abszessen oder eitrigen Entzündungen
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ).

Die Zeichen einer peritonealen Reizung nach gastrointestinaler Perforation können bei Patienten, die hohe Dosen von Glukokortikoiden erhalten, fehlen.

Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass im Rahmen der Anwendung von Methylprednisolol über Fälle von Pneumatosis intestinalis berichtet wurde (Häufigkeit nicht bekannt, siehe Abschnitt 4.8). Klinisch gesehen reicht die Pneumatosis intestinalis von einer milden Erkrankung, die keine Behandlung erfordert, über schwere Erkrankungen, die Sauerstoff, intravenöse Hydratierung und Antibiotika erfordern, bis hin zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung, die eine sofortige Operation erfordert. Da Kortikosteroide die klinischen Anzeichen und Symptome einiger lebensbedrohlicher Zustände im Zusammenhang mit einer Pneumatosis intestinalis maskieren können (einschließlich nekrotischer Darmerkrankungen, Lungenerkrankungen und Infektionen einschließlich Sepsis), ist es wichtig, eine geeignete diagnostische Bildgebung (z. B. Computertomografie und Laborparameter) durchzuführen, falls eine Pneumatosis intestinalis vermutet werden könnte, wenn leichte abdominale Symptome zu schweren fortschreiten, die eine me-

dizinische Intervention wie oben beschrieben erforderlich machen.

Bei Diabetikern ist zu berücksichtigen, dass während der Anwendung von Methylprednisolol ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika besteht. Die Stoffwechseleinstellung muss regelmäßig kontrolliert werden.

Bei Patienten mit Hypertonie ist während der Behandlung mit Methylprednisolol eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

Sklerodermiebedingte renale Krise

Vorsicht ist bei Patienten mit systemischer Sklerose aufgrund einer erhöhten Inzidenz (möglicherweise tödlicher) sklerodermiebedingter renaler Krisen mit Hypertonie und einer verringerten Harnausscheidung bei einer täglichen Dosis von 12 mg oder mehr Methylprednisolon geboten. Daher sollten der Blutdruck und die Nierenfunktion (S-Kreatinin) routinemäßig überprüft werden. Wenn Verdacht auf eine renale Krise besteht, sollte der Blutdruck sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung wurde bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach Anwendung von Methylprednisolon allein oder in Kombination mit anderen, chemotherapeutischen Arzneimitteln von einem Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie Patienten mit einer hohen Proliferationsrate, hoher Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sollten engmaschig überwacht und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nach der Anwendung von Kortikosteroiden wurde vom Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Kortikosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen, da die Gefahr einer Verschlechterung besteht.

Ein Auftreten von Thrombose einschließlich venöser Thromboembolie unter Kortikosteroiden wurde berichtet. Daher sollten Kortikosteroide bei Patienten, die an thromboembolischen Erkrankungen leiden oder für solche anfällig sind, mit Vorsicht angewendet werden.

Eine gleichzeitig bestehende Myasthenia gravis kann sich anfangs unter der Behandlung mit Methylprednisolol bis hin zu einer myasthenischen Krise verschlechtern.

Die Behandlung mit Methylprednisolol kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnostik erschweren.

Eine Behandlung mit Glukokortikoiden kann aufgrund der Immunsuppression zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, auch durch solche Krankheitserreger, die ansonsten selten Infektionen verursachen (sog. opportunistische Keime).

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg unter höheren Kortikoid-Dosierungen beeinträchtigt sein kann. Daher wird bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit höherer Dosierung (ausgenommen bei Substitutionstherapie) eine Impfung nicht empfohlen.

Bei Verabreichung hoher Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serumkalium-Spiegel muss überwacht werden.

Bestimmte Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer und in einigen Fällen sogar lebensbedrohlich verlaufen. Besonders gefährdet sind immunsupprimierte Kinder und Personen ohne eine definitive Varizellen- oder Maserninfektion in der Anamnese. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Methylprednisolol Kontakt zu Personen haben, die an Masern, Varizellen oder Herpes zoster erkrankt sind, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Über das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und/oder Kreislaufkollaps und/oder Herzstillstand wurde nach Einleitung einer hochdosierten i. v. Stoßtherapie mit Methylprednisolon (mehr als 500 mg) berichtet, auch bei Patienten ohne bekannte Herzerkrankungen. Deshalb wird während der Behandlung und einige Tage nach Abschluss der Therapie eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Während oder nach intravenöser Gabe von hohen Dosen von Methylprednisolon kann es gelegentlich zu Bradykardien kommen, die nicht unbedingt mit der Geschwindigkeit oder der Dauer der Verabreichung zusammenhängen.

Methylprednisolol ist ein Arzneimittel zur kurzfristigen Anwendung. Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung von Methylprednisolol über einen längeren Zeitraum sind weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, wie sie für Glukokortikoid-haltige Arzneimittel zur Langzeitanwendung beschrieben sind.

Bei einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt.

Kommt es während der Glukokortikoid-Behandlung zu besonderen körperlichen Stresssituationen (fiebrhafte Erkrankungen, Unfall, Operation, Entbindung etc.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen sollte für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Kortikoid-Ausweis mit Hinweisen zur Glukokortikoid-Therapie ausgestellt werden.

Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel gerechnet werden, so dass eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren wie familiärer Veranlagung, höhe-

rem Lebensalter, nach der Menopause, ungenügender Eiweiß- und Calciumzufuhr, starkem Rauchen, übermäßigem Alkoholkonsum sowie Mangel an körperlicher Aktivität. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr sowie körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.

Bei Beendigung einer Langzeitanwendung von Kortikosteroiden sollte das Absetzen schrittweise erfolgen. Die mit einem abrupten Abbruch der Behandlung verbundenen Risiken sind Exazerbation bzw. Rezidiv der Grunderkrankung, akute NNR-Insuffizienz (insbesondere in Stresssituationen, z.B. während Infektionen, nach Unfällen, bei intensiver körperlicher Belastung) oder Steroidentzugssyndrom. Das Steroidentzugssyndrom kann sich in einer großen Bandbreite von Anzeichen und Symptomen äußern. Zu den typischen Symptomen gehören jedoch Fieber, Anorexie, Übelkeit, Lethargie, Unwohlsein, Arthralgien, Schuppung der Haut, Schwäche, Hypotonie und Gewichtsverlust.

Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Es sollte eine sorgfältige ärztliche Überwachung erfolgen.

Hepatobiliäre Wirkungen

Arzneimittelbedingte Leberschäden, einschließlich akuter Hepatitis und Erhöhung von Leberenzymen, können aufgrund einer zyklischen Methylprednisolon-i.v.-Stoßtherapie auftreten (in der Regel bei Anfangsdosis ≥ 1 g/Tag). Seltene Fälle von Hepatotoxizität wurden berichtet. Die Zeit bis zum Ausbruch kann mehrere Wochen oder länger betragen. In den meisten Fällen wurde eine Resolution der unerwünschten Ereignisse nach Absetzen der Behandlung berichtet. Daher ist eine angemessene Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z.B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Kinder

Nach der systemischen Anwendung von Glukokortikoiden bei Frühgeborenen wurde vom Auftreten einer hypertrophischen Kardiomyopathie berichtet. Bei Säuglingen, die eine systemische Behandlung mit Glukokortikoiden erhalten, sollte die myokardiale Struktur und Funktion mittels Echokardiogramm überwacht werden.

Bei Kindern darf Methylprednisolol aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung

von Methylprednisolon nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden. Unter einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden muss das Längenwachstum regelmäßig kontrolliert werden.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Methylprednisolol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Methylprednisolol als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Methylprednisolol enthält Natrium

Methylprednisolol enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die CYP3A inhibieren, wie Cobicistat und Ritonavir

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren, einschließlich cobicistatthaltiger Produkte, ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol

Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

Diltiazem

Der Plasmaspiegel von Methylprednisolon kann erhöht sein (durch Inhibition von CYP3A4 und des P-Glykoproteins). Der Patient sollte bei Behandlungsbeginn mit Methylprednisolon überwacht werden. Eine Dosisanpassung von Methylprednisolon kann erforderlich sein.

Östrogene (z. B. Ovulationshemmer)

Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon

Die Kortikoidwirkung kann abgeschwächt werden.

Ephedrin

Der Metabolismus von Glukokortikoiden kann beschleunigt und hierdurch deren Wirksamkeit abgeschwächt werden.

Herzglykoside

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxantien

Die Kaliumausscheidung kann erhöht werden.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Antidiabetika

Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarinderivate

Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt werden.

Praziquantel

Kortikosteroide können die Praziquantelkonzentration im Blut reduzieren.

Somatotropin

Die Wirkung von Somatotropin kann insbesondere bei höheren Dosen vermindert werden.

Protirelin

Der TSH-Anstieg nach Gabe von Protirelin kann reduziert sein.

Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin

Die Gefahr der Bildung von gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen kann erhöht werden.

Atropin, andere Anticholinergika

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Methylprednisolol ist ein zusätzlicher Anstieg des Augeninnendrucks möglich.

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myopathien und Kardiomyopathien.

Ciclosporin

Die Blutspiegel von Ciclosporin können ansteigen: Es besteht ein erhöhtes Risiko für zerebrale Krampfanfälle.

ACE-Hemmstoffe

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutbildveränderungen.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Fertilität vor.

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, soll eine Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung von Methylprednisolon in der Schwangerschaft sind unzureichend. In Tierstudien wurde ein erhöhtes Auftreten von Gaumenspalten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Gemäß epidemiologischer Studiendaten kann die Anwendung von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons das Risiko einer Lippen- und/oder Gaumenspalte erhöhen. Bei Langzeitbehandlung sind intrauterine Wachstumsstörungen nicht auszuschließen. Bei einer Behandlung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Methylprednisolol soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn

der potenzielle Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken, auch für den Fetus, überwiegt.

Stillzeit

Glukokortikoide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Belastung des Säuglings wird dabei in der Regel weniger als $\frac{1}{100}$ der systemisch bei der stillenden Mutter zur Verfügung stehenden Dosis betragen. Bei Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung ist das Stillen zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter einer Behandlung mit Methylprednisolol kann aufgrund von bestimmten Nebenwirkungen, wie z. B. Verminderung der Sehschärfe (infolge Linsentrübung oder Erhöhung des Augeninnendrucks), Benommenheit/Schwindel oder Kopfschmerzen, in seltenen Fällen die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Gleiches gilt für Arbeiten ohne sicheren Halt.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind ohne Häufigkeitsangaben aufgeführt, das heißt, die Häufigkeit ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukozytose (initial, im Therapieverlauf reversibel), Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie, Thrombozytopenie, Thrombozytose.

Erkrankungen des Immunsystems

Schwere anaphylaktische Reaktionen mit Kreislaufversagen, Herzstillstand, Arrhythmien, Bronchospasmus und/oder Blutdruckabfall oder -anstieg.

Da Methylprednisolol bei Patienten mit allergischer Diathese (z. B. Asthma bronchiale) allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock auslösen kann, sollte die Möglichkeit einer sofortigen Notfallbehandlung (z. B. Adrenalin, Infusion, Beatmung) sichergestellt sein.

Schwächung der Immunabwehr mit Erhöhung des Infektionsrisikos (bestimmte Viruserkrankungen, wie z. B. Varizellen, Herpes simplex oder – während der virämischen Phase – Herpes zoster, können einen schweren, manchmal auch lebensbedrohlichen Verlauf nehmen), Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen.

Endokrine Erkrankungen

Phäochromozytom-Krise (siehe Abschnitt 4.4), Nebennierensuppression oder -atrophie und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), Steroidentzugssyndrom (siehe Ab-

schnitt 4.4), Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhö, Hirsutismus, Impotenz).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In Zusammenhang mit der Anwendung von Methylprednisolon bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen wurden Fälle eines Tumorlyse-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reversible epikardiale oder mediastinale Lipomatosen, epidurale Lipomatose. Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung mit möglicher Hypokaliämie (Vorsicht wegen möglicher Rhythmusstörungen), verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, verstärkter Eiweißabbau.

Psychiatrische Erkrankungen

Schwere Depressionen, Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen, Stimmungsschwankungen, Euphorie, Antriebs- und Appetitsteigerung, Psychosen, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Pseudotumor cerebri (insbesondere bei Kindern), Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie, Benommenheit/Schwindel, Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen

Katarakt (insbesondere posteriore subkapsuläre Katarakt); Glaukom; Chorioretinopathie (siehe Abschnitt 4.4); Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulkus; Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge; verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzkrankungen

Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand, Progression der Stauungslunge bei Linksherzinsuffizienz, hypertrophische Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

Kreislaufversagen, Hypertonie, thrombotische Ereignisse, erhöhtes Arteriosklerose- und Thromboserisiko, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magen-Darm-Ulzera mit der Gefahr einer Perforation (mit z. B. Peritonitis), gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Oberbauchbeschwerden, Pneumatosis intestinalis (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Hepatitis, Erhöhung von Leberenzymen, cholestatischer Leberschaden und hepatozelluläre Schädigung einschließlich akuten Leberversagens (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, flächige Hautblutungen, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazeartige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Arzneimittel-exanthem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelatrophie und -schwäche; bei Myasthenia gravis reversible Zunahme der Muskelschwäche bis hin zur myasthenischen Krise; Auslösung einer akuten Myopathie bei zusätzlicher Anwendung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien (siehe Abschnitt 4.5); Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzzeitiger Anwendung möglich), in schweren Fällen mit der Gefahr von Knochenbrüchen; aseptische Knochennekrosen (Oberarm- und Oberschenkelkopf); Sehnenruptur.

Bei zu rascher Dosisreduktion nach Langzeittherapie kann es zu Beschwerden wie Muskel- und Gelenkschmerzen kommen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sklerodermiebedingte renale Krise. Das Auftreten sklerodermiebedingter renaler Krisen variiert in den verschiedenen Subpopulationen. Das höchste Risiko wurde bei Patienten mit diffuser systemischer Sklerose berichtet. Das niedrigste Risiko wurde bei Patienten mit begrenzter systemischer Sklerose (2 %) und juveniler systemischer Sklerose (1 %) berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei Injektion in das Fettgewebe kann es zur lokalen Fettgewebsatrophie kommen.

Untersuchungen

Gewichtszunahme.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Vergiftungen mit Methylprednisolol sind nicht bekannt und wegen der geringen akuten Toxizität des Arzneimittels auch nicht zu erwarten. In sehr seltenen Fällen können jedoch, wie bei anderen Glukokortikoiden, akute Überempfindlichkeitsreaktionen – in einigen Fällen sogar bis zum Schock – auftreten. In diesem Fall sind die üblichen klinischen Notfallmaßnahmen zu treffen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, Glukokortikoide
ATC-Code: H02AB04

Methylprednisolon ist ein nicht-fluoriertes Glukokortikoid zur systemischen Therapie.

Methylprednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Aus physiologischer Sicht ist diese Wirkung

lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.

Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Methylprednisolon, in physiologischen Dosen verabreicht, das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei 8 mg Methylprednisolon 40 mg Hydrocortison. Wegen der praktisch fehlenden mineralotropen Wirkung von Methylprednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der Nebennierenrindenfunktion zusätzlich ein Mineralokortikoid gegeben werden.

Bei adrenogenitalem Syndrom ersetzt Methylprednisolon das durch den Enzymdefekt fehlende Kortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Kortikotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen aus der Nebennierenrinde.

Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralokortikoiden betrifft, müssen diese zusätzlich substituiert werden.

In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Methylprednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion kann die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt werden (permissiver Effekt).

Langzeittherapie in hohen Dosen führt zu Involution des Immunsystems und der Nebennierenrinde.

Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene und bei Prednisolon noch nachweisbare mineralotrope Effekt besteht bei Methylprednisolon praktisch nicht mehr, so dass die Serumelektrolyte auch unter hohen Dosen von Methylprednisolon nahezu konstant und im Normbereich bleiben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i. v. Injektion von Methylprednisolon wird der Wirkstoff Methylprednisolon rasch aus dem Ester freigesetzt, ein Teil ist sofort biologisch verfügbar.

Die Serumhalbwertszeit von Methylprednisolon beträgt etwa 2–3 Stunden. Dosisunabhängig werden 77 % an Eiweiß gebunden, ausschließlich an Albumin, nicht an Transcortin.

Methylprednisolon wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Die Metaboliten (11-Keto- und 20-Hydroxy-Verbindungen) sind hormonell inaktiv und werden vorwiegend renal eliminiert. Innerhalb von 10 Stunden sind etwa 85 % der applizierten Dosis im Urin und etwa 10 % im Stuhl nachweisbar. Etwa 3 % des freigesetzten Methylprednisolons werden unmetabolisiert renal ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Metabolisierung von

Methylprednisolon nicht beeinträchtigt, eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

Die Wirkdauer ist länger als die Verweilzeit im Serum und beträgt im mittleren Dosisbereich 12 bis 36 Stunden.

Plazentagängigkeit:

Methylprednisolon kann wie alle Kortikoide die Plazenta passieren.

Bioverfügbarkeit

Nach Injektion von Methylprednisolon werden 11 % Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat unverändert im Urin ausgeschieden. Die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs beträgt demnach 89 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Es liegen keine Untersuchungen zu akuten Intoxikationserscheinungen beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Methylprednisolon selbst bei i. v. Injektion nur eine geringe Toxizität. Die akute LD₅₀ für die i. v. Anwendung betrug bei Ratten und Mäusen 650 bzw. 770 mg/kg Körpergewicht.

Chronische Toxizität

In tierexperimentellen Studien wurden als Folge der pharmakodynamischen Wirkung Polyzythämie, Lymphopenie, Thymus- und Nebennierenrindenatrophie sowie eine vermehrte Glykogenspeicherung in der Leber festgestellt.

Nach chronischer Behandlung mit hohen Dosen (3 und 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag) kommt es zusätzlich zu geschwächter Infektionsabwehr, verminderter Aktivität des Knochenmarks, Atrophie der Skelettmuskulatur, Beeinflussung der Hoden- und Ovargewichte (Hund: reduzierte Hodengewichte; Ratte: erhöhte Hoden- und Ovargewichte) sowie Reduktion der Prostata- (Hund) und Samenblasengewichte (Ratte), Polydipsie, Diarrhö und genereller Verschlechterung des Allgemeinzustands.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Methylprednisolon wurde keiner umfassenden Mutagenitätsprüfung unterzogen. Der AMES-Test fiel negativ aus. Langzeitstudien am Tier in Bezug auf ein kanzerogenes Potenzial von Methylprednisolon liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Tierstudien, in denen trächtigen Mäusen, Ratten und Kaninchen Glukokortikoide verabreicht wurden, haben ein erhöhtes Auftreten von Gaumenspalten in den Würfen gezeigt.

Glukokortikoide rufen im Tierversuch intrauterine Wachstumsstörungen hervor. Bei Langzeittherapie während der Schwangerschaft sind vergleichbare Wirkungen beim Menschen nicht auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
 Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)

Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer den in Abschnitt 6.6 genannten, gemischt werden.

Mischungen von Methylprednisolon mit Infusionslösungen, die einen pH-Wert von 5,6 und niedriger aufweisen, können zu einer Trübung bzw. Ausfällung führen. Bei calciumhaltigen Lösungen entsteht nach einer Mischung mit Methylprednisolon im neutralen und alkalischen Bereich ein Niederschlag von Calciumphosphat.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nur zur einmaligen Anwendung! Nicht verbrauchte Restmenge nach Öffnen der Ampulle verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei 25 °C nach Auflösung in Wasser für Injektionszwecke über 24 Stunden und nach Verdünnung mit Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung, Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung oder Ringerlösung über 8 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verabreicht werden. Wird die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verabreicht, so liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Methylprednisolon 16 mg

Ampullen aus farblosem Glas. Eine Ampulle enthält 15,78 mg Methylprednisolon.

Ampullen aus farblosem Glas. Eine Ampulle enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungen mit 1 Ampulle mit Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel.

Packungen mit 3 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und 3 Ampullen mit Lösungsmittel.

Packungen mit 5 × 3 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und 5 × 3 Ampullen mit Lösungsmittel (Bündelpackung).

Methylprednisolon 32 mg

Ampullen aus farblosem Glas. Eine Ampulle enthält 31,57 mg Methylprednisolon.

Ampullen aus farblosem Glas. Eine Ampulle enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungen mit 1 Ampulle mit Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel.

Methylprednisolol® 16 mg/32 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Packungen mit 3 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und 3 Ampullen mit Lösungsmittel.

Packungen mit 5 × 3 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und 5 × 3 Ampullen mit Lösungsmittel (Bündelpackung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Injektionslösung

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung das beiliegende Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) unmittelbar vor der Anwendung unter aseptischen Bedingungen in die Ampulle mit Pulver einspritzen und vorsichtig bis zum Auflösen schwenken.

Zubereitung der Infusionslösung

Für eine Infusion wird das Präparat zuerst unter aseptischen Bedingungen nach obiger Vorschrift gelöst und dann mit einer 5%igen Glukose-, 0,9%igen Natriumchlorid- oder Ringerlösung gemischt. Bei der Herstellung von Mischungen mit Infusionslösungen ist eine Kontamination durch Mikroorganismen zu vermeiden.

Die Injektionen bzw. Infusionen sind unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen.

Die Verabreichung zusammen mit anderen Präparaten in einer Mischspritze ist zu vermeiden, da mit Ausfällungen zu rechnen ist (siehe Abschnitt 6.2). Aus dem gleichen Grund sollte Methylprednisolol weder anderen als den angegebenen Infusionslösungen zugesetzt noch in den Infusionsschlauch injiziert werden.

Injektionslösungen von Methylprednisolol, die hergestellt wurden, indem das Pulver in der mitgelieferten Menge Wasser für Injektionszwecke gelöst wurde, müssen in jedem Fall innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden. Zur Infusion bestimmte Mischungen mit 5%iger Glukose-, 0,9%iger Natriumchlorid- oder Ringerlösung sind innerhalb von 8 Stunden zu verabreichen (siehe auch Abschnitt 6.3).

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Methylprednisolol 16 mg: 94866.00.00
Methylprednisolol 32 mg: 94867.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. August 2017

Datum der Verlängerung der Zulassung:

25. Oktober 2021

10. STAND DER INFORMATION

05/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt