

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

**Metysolon 4 mg**, Tabletten  
**Metysolon 8 mg**, Tabletten  
**Metysolon 16 mg**, Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette Metysolon 4 mg enthält 4 mg Methylprednisolon.

1 Tablette Metysolon 8 mg enthält 8 mg Methylprednisolon.

1 Tablette Metysolon 16 mg enthält 16 mg Methylprednisolon.

**Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung**

1 Tablette Metysolon 4 mg enthält 72,30 mg Lactose-Monohydrat.

1 Tablette Metysolon 8 mg enthält 71,30 mg Lactose-Monohydrat.

1 Tablette Metysolon 16 mg enthält 70,20 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNG FORM**

Weißer Tablette mit Kreuzbruchlinie  
 Die Tabletten können in zwei oder vier gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Metysolon ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad:

Rheumatische Erkrankungen

- Aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen z.B. schnell destruierend verlaufende Form und/oder extraartikuläre Manifestationen
- Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis

Bronchial- und Lungenerkrankungen

- Asthma bronchiale, gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren
- akute Exazerbation einer COPD, empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen
- interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis, Lungenfibrose, zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte)

Erkrankungen der oberen Luftwege

Schwere Verlaufsformen von Pollinosis und Rhinitis allergica, nach Versagen intranasal verabreichter Glukokortikoide

Hautkrankheiten

Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glukokortikoiden behandelt werden können. Dazu gehören:

Allergische, pseudoallergische und infekti-allergische Erkrankungen: z.B. akute Urtikaria, anaphylaktoide Reaktionen, Arznei-

mittelexantheme, Erythema exsudativum multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Pustulosis acuta generalisata, Erythema nodosum, akute febrile neutrophile Dermatoze (Sweet-Syndrom), allergisches Kontaktekzem

Autoimmunerkrankungen: z.B. Dermatomyositis, chronisch diskoider und subakut cutaner Lupus erythematoses

Blutkrankheiten

Autoimmunhämolytische Anämie

Magen-Darm-Erkrankungen

Colitis ulcerosa

Morbus Crohn

Substitutionstherapie

Nebennierenrinden-Insuffizienz jeglicher Genese (z.B. M. Addison, adrenogenitales Syndrom, Z.n. Adrenalectomie, ACTH-Mangel) jenseits des Wachstumsalters (Mittel der ersten Wahl sind Hydrocortison und Cortison)

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten.

Im Allgemeinen werden relativ hohe Initialdosen angewendet, die bei akuten, schweren Verlaufsformen deutlich höher sein müssen als bei chronischen Erkrankungen.

Je nach klinischer Symptomatik und Ansprechverhalten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis reduziert werden.

Speziell bei chronischen Erkrankungen ist oft eine Langzeitbehandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen erforderlich.

Als allgemeine Dosierungsempfehlungen für Methylprednisolon können gelten:

Anfangsdosis:

Für Erwachsene 12–160 mg täglich.

Für Kinder 0,8–1,5 mg/kg Körpergewicht, jedoch nicht mehr als 80 mg täglich.

Erhaltungsdosis:

Für Erwachsene 4–12 mg täglich, kurzzeitig bis 16 mg täglich (bei bestimmten Erkrankungen auch 1–2 mg täglich).

Für Kinder 2–4 mg täglich, kurzzeitig bis 8 mg täglich (bei bestimmten Erkrankungen auch 1–2 mg täglich).

Bei den einzelnen Indikationen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Rheumatische Gelenkerkrankungen

Initial 16–24 mg Methylprednisolon täglich, bei viszeraler Beteiligung auch bis 60 mg Methylprednisolon täglich. Anzustreben ist eine Erhaltungsdosis, die nicht über 6 mg Methylprednisolon täglich liegt.

Obstruktive Atemwegserkrankungen

Initial 32–40 mg Methylprednisolon täglich, Dosisreduktion um 8 mg alle 4 Tage. Nach 3–4 Wochen Beendigung der Therapie, ggf. Umstellung auf inhalierbare Glukokortikoide.

Gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren.

Bei nicht ausreichendem Ansprechen schwerer Asthmaformen längerfristige Therapie mit

der geringstmöglichen Dosis von 4–8 mg Methylprednisolon täglich.

Die Therapie sollte zirkadian erfolgen, eine alternierende Therapie ist meist nicht möglich. Bei starken nächtlichen und frühmorgendlichen Beschwerden kann die Tagesdosis auf  $\frac{2}{3}$  morgens und  $\frac{1}{3}$  abends (18.00–20.00 Uhr) aufgeteilt werden.

Interstitielle LungenerkrankungenAkute Alveolitis

Initial 32–40 mg Methylprednisolon täglich für eine Woche (bei Bedarf auf 2 Gaben pro Tag verteilt), danach langsame Dosisreduktion mit Umstellung auf einmal tägliche Applikation.

Lungenfibrose

Initial 24–32 mg Methylprednisolon täglich, ggf. in Kombination mit Azathioprin oder Penicillamin. Langsame Dosisreduktion auf individuelle Erhaltungsdosen 4–8 mg Methylprednisolon täglich.

Sarkoidose

Initial 32–40 mg Methylprednisolon täglich bis zum Wirkungseintritt, ggf. auf 2 Einzeldosen verteilt. Abbau der Therapie innerhalb 4–6 Wochen, dabei Umstellung auf einmal tägliche Gabe. Chronische Formen der Stadien II und III benötigen eine Langzeittherapie mit Tagesdosen von 8–12 mg Methylprednisolon, wobei eine alternierende Gabe bevorzugt werden sollte.

Pollinosis, Rhinitis allergica

Zusätzlich zu Antihistaminika und lokal wirkenden Prophylaktika und Antiallergika, wenn diese nicht ausreichend wirken oder die Gefahr der Beteiligung der mittleren und kleinen Atemwege besteht:

Kurzzeittherapie mit initial 16 mg Methylprednisolon täglich morgens für 4 Tage (nur in Einzelfällen initial höhere Dosis erforderlich). Dosisreduktion auf 8 mg Methylprednisolon täglich für weitere 4 Tage. Beendigung der Therapie nach 8 Tagen, bei nicht ausreichendem Ansprechen ggf. Fortsetzung der Behandlung für 1–2 Wochen mit 4–8 mg Methylprednisolon täglich.

Hautkrankheiten

Je nach Schweregrad und Verlaufsform können initial 80–160 mg Methylprednisolon täglich indiziert sein. Die Dosisreduktion erfolgt schnell, so dass die Therapie im Allgemeinen nach 2–4 Wochen beendet werden kann. Nur in wenigen Fällen ist eine länger dauernde Therapie über Wochen und Monate notwendig.

Autoimmunerkrankungen

Je nach Schweregrad und Organbeteiligung initial 40–160 mg Methylprednisolon täglich, dann langsame Reduzierung auf die Erhaltungsdosis, die u.U. über Jahre erforderlich ist. Bei akuten Verläufen kann initial eine hochdosierte Stoßtherapie notwendig sein.

BlutkrankheitenAutoimmunhämolytische Anämie

Initial 80–160 mg Methylprednisolon täglich, nach Ansprechen der Therapie (meist innerhalb von 2 Wochen) langsamer Abbau auf die Erhaltungsdosis.

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Initial 40–80 mg Methylprednisolon täglich, dann langsamer Abbau der Dosis. Bei Colitis

# Metysolon® 4 mg/8 mg/16 mg

# Dermapharm

ulcerosa sollte die Therapie möglichst schnell beendet werden. Ist bei Morbus Crohn eine Langzeittherapie erforderlich, sollte die alternierende Gabe angestrebt werden.

## Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz

4–8 mg Methylprednisolon täglich, erforderlichenfalls zusammen mit einem Mineralokortikoid.

## Art der Anwendung

Die Tabletten werden zu oder nach dem Essen, vornehmlich nach dem Frühstück, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Die Tagesdosis sollte in der Regel morgens (zwischen 6.00 und 8.00 Uhr) einmalig verabreicht werden (zirkadiane Therapie). Die Möglichkeit zur alternierenden Therapie (Einnahme einer Zwei-Tage-Dosis an jedem zweiten Tag morgens auf einmal) ist in Abhängigkeit vom Krankheitsbild und der individuellen Reaktion zu prüfen.

Sobald ein befriedigendes Behandlungsergebnis erreicht ist, wird die Dosis bis zur erforderlich erachteten Erhaltungsdosis reduziert oder die Behandlung beendet.

## Vorgehen beim Absetzen

a) Hohe und höchste Dosen über wenige Tage:  
sofort absetzen.

b) Behandlung über 3–4 Wochen:  
Tagesdosen über 12 mg Methylprednisolon: tägliche Reduktion um 4 mg.  
Tagesdosen von 12 mg Methylprednisolon: Reduktion um 2 mg alle 2–3 Tage oder um 4 mg alle 4–6 Tage.

c) Langzeittherapie mit Erhaltungsdosis:  
Nach länger dauernder Behandlung, insbesondere mit vergleichsweise hohen Dosen, darf Metysolon nicht abrupt, sondern muss ausschleichend abgesetzt werden. Reduktion der Dosis um 2 mg alle 2–3 Tage, in der letzten Woche Einnahme von 2 mg Methylprednisolon jeden 2. Tag. Gegebenenfalls Kontrolle des adrenalen Regelkreises.

## Wahl der Darreichungsformen

Metysolon steht in Form von Tabletten zu 4 mg, 8 mg und 16 mg zur Verfügung. Bruch- und Kreuzbruchrillen erlauben die jeweils erforderlichen unterschiedlichsten Einzeldosierungen.

Metysolon 4 mg: Einzeldosen von 1 mg, 2 mg, 3 mg und 4 mg.

Metysolon 8 mg: Einzeldosen von 2 mg, 4 mg, 6 mg und 8 mg.

Metysolon 16 mg: Einzeldosen von 4 mg, 8 mg, 12 mg und 16 mg.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

Für die kurzfristige Anwendung bei vitaler Indikation oder bei Substitutionstherapie gibt es sonst keine Kontraindikationen.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schweren Infektionen darf Metysolon nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektiöser Therapie angewendet werden.

Eine Pharmakotherapie mit Metysolon sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektiöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

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

Zusätzlich sollte eine Pharmakotherapie mit Metysolon nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulzera,
- schwerer Osteoporose,
- schwer einstellbarer Hypertonie,
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus,
- psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch),
- Eng- und Weitwinkelglaukom,
- Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation mit Peritonitis darf Metysolon nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei

- schwerer 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.

Während der Anwendung von Metysolon ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen und die Stoffwechseleinstellung muss regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit Metysolon ist bei Patienten mit Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

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.

Bei Behandlung einer Myasthenia gravis kann es initial zu einer Symptomverschlechterung bis hin zu einer myasthenischen Krise kommen, weshalb die Einstellung auf Korti-

kosteroide stationär erfolgen sollte. Die Therapie mit Metysolon sollte einschleichend begonnen werden, insbesondere bei schwerer fazio-pharyngealer Symptomatik und Minderung des Atemvolumens.

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

Eine Behandlung mit Glukokortikoiden kann durch 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 ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg bei höheren Dosierungen der Kortikosteroide beeinträchtigt werden kann. Daher wird bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit höherer Dosierung (ausgenommen bei Substitutionstherapie) eine Impfung nicht empfohlen.

Eine systemische Behandlung mit Glukokortikoiden kann eine Chorioretinopathie hervorrufen, die zu Sehstörungen einschließlich Sehverlust führen kann. Eine längerfristige systemische Behandlung mit Glukokortikoiden kann selbst bei niedriger Dosierung eine Chorioretinopathie verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einer langdauernden Therapie mit Metysolon sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt, bei vergleichsweise hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serumkalium-Spiegel zu überwachen.

Kommt es während der Behandlung mit Metysolon zu besonderen körperlichen Stresssituationen (Unfall, Operation, Geburt etc.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen sollte für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Kortikoid-Ausweis 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, höherem 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 oder gegebenenfalls Abbruch der Langzeitgabe ist an folgende Risiken zu denken: Exazerbation bzw. Rezidiv der Grundkrankheit, akute NNR-Insuffizienz (insbesondere in Stresssituationen, z. B. während Infektionen, nach Unfällen, bei verstärkter körperlicher Belastung), Cortison-Entzugssyndrom.

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer, manchmal auch lebensbedrohlich, verlaufen. Insbesondere gefährdet sind immunsupprimierte Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Metysolon Kontakt zu Personen haben, die an Masern, Windpocken oder Herpes zoster erkrankt sind, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

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

#### Hepatobiliäre Wirkungen

Selten wurden Leber- und Gallenerkrankungen berichtet, diese waren in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung reversibel. Daher besteht die Notwendigkeit einer geeigneten Überwachung.

#### Kinder

Bei Kindern sollte die Indikation aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung von Methylprednisolon streng gestellt und das Längenwachstum bei Metysolon-Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.

Die Anwendung von Metysolon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Anwendung von Metysolon als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Metysolon nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### **Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol:**

Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

##### **Diltiazem:**

Inhibition des Metabolismus von Methylprednisolon (CYP3A4) und des P-Glycoproteins. 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 wird vermindert.

##### **Ephedrin:**

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

##### **Antazida:**

Aluminiumhydroxidhaltige Antazida reduzieren die Bioverfügbarkeit von Prednison. Entsprechende Untersuchungen für Methylprednisolon liegen nicht vor. Wechselwirkungen können somit nicht sicher ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, die

Arzneimittel mit einem zeitlichen Abstand von ca. 2 Stunden einzunehmen.

##### **Herzglykoside:**

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

##### **Saluretika/Laxanzien:**

Die Kaliumausscheidung kann erhöht werden.

##### **Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien:**

Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (siehe Abschnitt 4.8).

##### **Antidiabetika:**

Die Blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

##### **Cumarinderivate:**

Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt werden.

##### **Praziquantel:**

Durch Kortikosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.

##### **Somatropin:**

Die Wirkung von Somatropin kann vermindert werden.

##### **Protirelin:**

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

##### **Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin:**

Die Gefahr von gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen kann erhöht werden.

##### **Atropin, andere Anticholinergika:**

Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Metysolon sind möglich.

##### **Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin:**

Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.

##### **Ciclosporin:**

Die Blutspiegel von Ciclosporin können erhöht werden: Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.

##### **ACE-Hemmstoffe:**

Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

##### **Einfluss auf Untersuchungsmethoden:**

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft soll eine Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung von Methylprednisolon in der Schwangerschaft beim Menschen sind unzureichend.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Methylprednisolon führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe Abschnitt 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von

Glukokortikoiden während des ersten Trimesters wird diskutiert. Werden Glukokortikoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

##### 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. Vorsorglich sollte trotzdem bei Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung abgestellt werden.

##### Fertilität

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

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

Unter Behandlung mit Metysolon kann durch bestimmte unerwünschte Wirkungen, wie z. B. Verminderung der Sehschärfe (infolge Linsentrübung oder Erhöhung des Augeninnendruckes), Schwindel oder Kopfschmerzen, in seltenen Fällen die Fähigkeit z. B. zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )
Sehr selten	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind ohne Häufigkeitsangaben aufgeführt, das heißt: Die Häufigkeit konnte anhand der Daten nicht berechnet werden.

##### Hormonersatztherapie:

Geringes Nebenwirkungsrisiko bei Beachtung der empfohlenen Dosierungen.

##### Pharmakotherapie:

In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

##### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

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

##### **Erkrankungen des Immunsystems**

Schwächung der Immunabwehr mit Erhöhung des Infektionsrisikos (bestimmte virusbedingte Erkrankungen, 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.



# Metysolon® 4 mg/8 mg/16 mg

# Dermapharm

## Endokrine Erkrankungen

Adrenale Suppression oder Atrophie und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhö, Hirsutismus, Impotenz).

## Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Epidurale, epikardiale oder mediastinale Lipomatosen.

Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung mit möglicher Hypokaliämie (cave: Rhythmusstörungen!), verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, verstärkter Eiweißabbau.

## Psychiatrische Erkrankungen

Schwere Depressionen, Gereiztheit, Persönlichkeitsänderungen, 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, Schwindel, Kopfschmerzen.

## Augenerkrankungen

Katarakt, insbesondere mit hinterer subkapsulärer Trübung, Glaukom, Chorioretinopathie (siehe Abschnitt 4.4), Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge.

## Herzerkrankungen

Progression der Stauungslunge bei Linksherzinsuffizienz.

## Gefäßerkrankungen

Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, thrombotische Ereignisse, 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.

## Leber- und Gallenerkrankungen

Erhöhung von Leberenzymen

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, flächige Hautblutungen, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosaceaartige (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 (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens), Sehnenruptur.

Hinweis: Bei zu rascher Dosisreduktion nach lang dauernder Behandlung kann es zu Beschwerden wie Muskel- und Gelenkschmerzen 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen mit Methylprednisolon sind nicht bekannt. Bei Überdosierungen ist mit verstärkten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt, zu rechnen.

Ein Antidot für Metysolon ist nicht bekannt.

## 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. Im physiologischen Bereich 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 das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosis-Wirkungsbezogen 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.

Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Methylprednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotrophin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der Nebennierenrinde. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralokortikoid betrifft, muss dieses 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 wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permisiver Effekt).

Länger dauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der Nebennierenrinde.

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

Die Wirkung von Methylprednisolon bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität.

Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zu Grunde: Gefäßabdichtung, Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf  $\beta_2$ -Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Einnahme von Metysolon werden maximale Serumkonzentrationen von Methylprednisolon innerhalb von 1½ Stunden erreicht, die Serumhalbwertszeit beträgt etwa 2 bis 3 Stunden. Dosisunabhängig werden 77 % an Eiweiß gebunden, und zwar nur an Albumin, nicht an Transcortin.

Methylprednisolon wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, weniger als 10 % der applizierten Dosis werden unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten (11 Keto- und 20 Hydroxy-Verbindungen) sind hormonell inaktiv und werden vorwiegend renal eliminiert. Innerhalb von 10 Stunden erscheinen etwa 85 % der applizierten Dosis im Urin, etwa 10 % in den Fäzes. 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, sie beträgt im mittleren Dosisbereich 12 bis 36 Stunden.

### Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Methylprednisolon nach Einnahme von Metysolon im Vergleich zu Methylprednisolon-Hemisuccinat i. v. beträgt 89 %.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Akute Toxizität

Die akute orale Toxizität an der Ratte (LD<sub>50</sub>) ist größer als 4 g/kg Körpergewicht. Als maximale orale Tagesdosis für den Menschen werden 80 bis 160 mg (ca. 1,3–2,6 mg/kg Körpergewicht und Tag) angegeben.

Chronische Toxizität

In den Tierexperimenten wurden als Ausdruck 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 täglich) kommt es zusätzlich zu geschwächter Infektionsabwehr, verminderter Aktivität des Knochenmarks, Atrophie der Skelettmuskulatur, Beeinflussung der Hoden- und Ovariengewichte (Hund: Hodengewichte erniedrigt; Ratte: Hoden- und Ovargewichte erhöht) sowie Erniedrigung der Prostata- (Hund) und Samenblasengewichte (Ratte), Polydipsie, Diarrhoe und genereller Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Mutagenes und tumorerzeugendesPotenzial

Methylprednisolon wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsuntersuchung unterzogen. Der AMES-Test verlief negativ. Langzeitstudien am Tier auf eine tumorerzeugende Wirkung von Methylprednisolon liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Methylprednisolon ruft im Tierexperiment bei Mäusen Gaumenspalten hervor. Ratten und Kaninchen erwiesen sich als resistent für diese Schädigungen.

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***Metysolon 4 mg/8 mg:*

Kartoffelstärke  
Lactose-Monohydrat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Carboxymethylstärke-Natrium  
Magnesiumstearat

*Metysolon 16 mg:*

Mikrokristalline Cellulose  
Lactose-Monohydrat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Carboxymethylstärke-Natrium  
Magnesiumstearat

**6.2 Inkompatibilitäten**

Bisher sind keine bekannt.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***Metysolon 4 mg/8 mg*

Nicht über 30 °C lagern.

*Metysolon 16 mg*

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10er-Blister aus PVC/PVDC- und Aluminiumfolie in Packungen zu

10 Tabletten  
20 Tabletten  
50 Tabletten  
100 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dermapharm AG  
Lil-Dagover-Ring 7  
82031 Grünwald  
Tel.: 089/64186-0  
Fax: 089/64186-130  
E-Mail: service@dermapharm.de

**8. ZULASSUNGNUMMERN**

*Metysolon 4 mg: 32482.00.00*  
*Metysolon 8 mg: 32482.01.00*  
*Metysolon 16 mg: 32482.02.00*

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

12.11.1996/15.11.2005

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt