

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methylprednisolon acis® 4 mg, Tabletten

Methylprednisolon acis® 8 mg, Tabletten

Methylprednisolon acis® 16 mg, Tabletten

Methylprednisolon acis® 32 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Methylprednisolon acis 4 mg:

Eine Tablette enthält 4 mg Methylprednisolon.

Methylprednisolon acis 8 mg:

Eine Tablette enthält 8 mg Methylprednisolon.

Methylprednisolon acis 16 mg:

Eine Tablette enthält 16 mg Methylprednisolon.

Methylprednisolon acis 32 mg:

Eine Tablette enthält 32 mg Methylprednisolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Weiß, runde Tabletten mit Kreuzbruchkerbe.

Die Tabletten können in vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel:

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 Lungenkrankheiten

- Asthma bronchiale, gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren
- Akute Exacerbation 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 Glucocorticoide

Hautkrankheiten/Autoimmunerkrankungen

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

- Allergische, pseudoallergische und infektalegische Erkrankungen: z. B. akute Urtikaria, anaphylaktoide Reaktionen
- Arzneimittellexantheme, Erythema exsudativum multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Pustulosis acuta generalisata, Erythema nodosum, akute febrile neutrophile Dermatoze (Sweet-Syndrom), allergisches Kontaktekzem
- Zusätzlich für Methylprednisolon acis 4 mg/8 mg/16 mg:
Vaskulitiden, z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa
- Autoimmunerkrankungen: z. B. Dermatomyositis, chronisch discoider und subakut cutaner Lupus erythematoses
- Zusätzlich für Methylprednisolon acis 4 mg/8 mg/16 mg:
Systemische Sklerodermie (indurative Phase)

Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen

- Autoimmunhämolytische Anämie
- Zusätzlich für Methylprednisolon acis 4 mg/8 mg/16 mg:
Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata.

Magen-Darm-Erkrankungen

- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn

Substitutionstherapie

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

Methylprednisolon acis 4 mg/8 mg/16 mg können weiterhin angewendet werden

- zur Immunsuppression nach Transplantation im Rahmen üblicher Kombinationstherapien
- als ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen Therapie bzw. antiemetischen Therapie.

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 Methylprednisolon alle 4 Tage. Nach 3–4 Wochen Beendigung der Therapie, ggf. Umstellung auf inhalierbare Glucocorticoide.

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 Lungenerkrankungen

Akute 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 von 4–8 mg Methylprednisolon täglich.

Sarkoidose

Initial 32–40 mg Methylprednisolon täglich bis zum Wirkungseintritt, ggf. auf zwei Einzelgaben verteilt. Abbau der Therapie innerhalb von 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.

Methylprednisolon acis®

acis®
Arzneimittel

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 unter Umständen über Jahre erforderlich ist.

Bei akuten Verläufen kann initial eine hochdosierte Stoßtherapie notwendig sein.

Blutkrankheiten

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

Substitutionstherapie bei Nebennierenrinden-Insuffizienz

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

Zusätzlich für Methylprednisolon acis 4 mg/8 mg/16 mg:

Immunsuppression nach Transplantation im Rahmen üblicher Kombinationstherapien

Die Dosierung erfolgt gemäß dem verwendeten immunsuppressiven Protokoll. Die klinische Situation entscheidet über den völligen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer Erhaltungsdosis.

Ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen bzw. antiemetischen Therapie

Die Dosierung erfolgt gemäß dem verwendeten Tumor-Protokoll bzw. antiemetischen Schema. Die klinische Situation entscheidet

über den völligen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer Erhaltungsdosis.

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

Hohe und höchste Dosen über wenige Tage: sofort absetzen.

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

Langzeittherapie mit Erhaltungsdosis:

Nach länger dauernder Behandlung, insbesondere mit vergleichsweise hohen Dosen, darf Methylprednisolon 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

Methylprednisolon steht in Form von Tabletten zu 4, 8, 16 und 32 mg zur Verfügung. Bruch- und Kreuzbruchkerben erlauben die jeweils erforderlichen unterschiedlichsten Einzeldosierungen.

Methylprednisolon acis 4 mg: Einzeldosen von 1 mg, 2 mg, 3 mg und 4 mg.

Methylprednisolon acis 8 mg: Einzeldosen von 2 mg, 4 mg, 6 mg und 8 mg.

Methylprednisolon acis 16 mg: Einzeldosen von 4 mg, 8 mg, 12 mg und 16 mg.

Methylprednisolon acis 32 mg: Einzeldosen von 8 mg, 16 mg, 24 mg und 32 mg.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Glucocorticoide 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 dürfen Methylprednisolon Tabletten nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektöser Therapie angewendet werden.

Eine Pharmakotherapie mit Methylprednisolon sollte nur unter strengster Indikations-

stellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektöser 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 Methylprednisolon 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 Methylprednisolon acis 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 Glucocorticoiden erhalten, fehlen.

Während der Anwendung von Methylprednisolon acis 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 Methylprednisolon 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 Corticosteroide stationär erfolgen sollte. Die Therapie mit Methylprednisolon sollte einschleichend begonnen werden, insbesondere bei schwerer facio-pharyngealer Symptomatik und Minderung des Atemvolumens.

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

Eine Behandlung mit Glucocorticoiden 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 Corticoide 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 Methylprednisolon 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 Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen.

Kommt es während der Behandlung mit Methylprednisolon 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 Corticoid-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 einer Langzeitgabe ist an folgende Risiken zu denken: Exacerbation 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 Glucocorticoiden 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 Methylprednisolon 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 Methylprednisolon acis-Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Methylprednisolon acis kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Methylprednisolon acis als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Methylprednisolon acis

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Methylprednisolon acis nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol

Die Corticoidwirkung 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.

Estrogene (z. B. Ovulationshemmer)

Die Corticoidwirkung kann verstärkt werden.

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

Die Corticoidwirkung kann vermindert werden.

Ephedrin

Der Metabolismus von Glucocorticoiden 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 Corticosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.

Somatropin

Die Wirkung von Somatropin kann vermindert werden.

Protirelin

Der TSH-Anstieg nach 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 Methylprednisolon acis 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.

Methylprednisolon acis®

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 Glucocorticoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Fetus 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 Glucocorticoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Werden Glucocorticoide 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

Glucocorticoide 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 Methylprednisolon 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

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, Thrombozytopenie.

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.

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, Gewichtszunahme.

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 subcapsulärer Trübung, Glaukom, Chorioretinopathie (siehe Abschnitt 4.4), Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge.

Herzkrankungen

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, Teleangiectasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, flächige Hautblutungen, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazeaartige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Arzneimittelexanthem.

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 langdauernder Behandlung kann es zu Beschwerden wie Muskel- und Gelenkschmerzen kommen.

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: <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 Methylprednisolon acis ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoid, ATC-Code: H02AB04

Methylprednisolon ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid 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-Wirkungs-bezogen 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 Mineralocorticoid gegeben werden.

Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Methylprednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der Nebennierenrinde. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid 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 (permissiver Effekt).

Länger dauernde Therapie mit hohen Dosen führt zu 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 Methylprednisolon acis 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 zugrunde: Gefäßabdichtung und 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 Methylprednisolon werden maximale Serumkonzentrationen von Methylprednisolon innerhalb von 1 ½ 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute orale Toxizität an der Ratte (LD₅₀) ist größer als 4 g/kg Körpergewicht. Als maximale orale Tagesdosis für den Menschen werden 80–160 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 (3–10 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 Ovariengewichte erhöht) sowie Erniedrigung der Prostata- (Hund) und Samenblasengewichte (Ratte), Polydipsie, Diarrhoe und genereller Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Methylprednisolon wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung 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 gegen diese Schädigungen.

Glucocorticoide 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

Methylprednisolon acis 4 mg/8 mg

Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

Methylprednisolon acis 16 mg/32 mg

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Methylprednisolon acis 4 mg/8 mg/16 mg
5 Jahre.

Methylprednisolon acis 32 mg
4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Methylprednisolon acis 4 mg/8 mg/32 mg
Nicht über 30 °C lagern.

Methylprednisolon acis 16 mg
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Methylprednisolon acis 4 mg/8 mg/16 mg
Blisterpackungen mit 10, 20, 50 und 100 Tabletten.

Methylprednisolon acis 32 mg
Blisterpackungen mit 10, 20, 30 und 50 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald

Telefon: 089/44 23 246 0
Telefax: 089/44 23 246 66
E-Mail: info@acis.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Methylprednisolon acis 4 mg: 34953.00.00
Methylprednisolon acis 8 mg: 34953.01.00
Methylprednisolon acis 16 mg: 34953.02.00
Methylprednisolon acis 32 mg: 65372.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Methylprednisolon acis 4 mg/8 mg/16 mg:
13.11.1996/20.06.2005

Methylprednisolon acis 32 mg:
28.06.2006/22.05.2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt