

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Methylprednisolol® 250 mg
 Methylprednisolol® 1000 mg

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Methylprednisolol 250 mg

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 331,48 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 250 mg Methylprednisolon.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 66,3 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 50 mg Methylprednisolon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4). Enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium je Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Methylprednisolol 1000 mg

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 1325,92 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 1000 mg Methylprednisolon.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 132,59 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 100 mg Methylprednisolon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4). Enthält 2,9 mmol (67,6 mg) Natrium je Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akut lebensbedrohliche Zustände wie anaphylaktischer Schock (nach primärer Epinephrin-Injektion); Hirnödeme (nur bei computertomographisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik), ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis; persistierende Schocklunge (ARDS) nach der Akutphase; schwerer akuter Asthmaanfall; Waterhouse-Friderichsen-Syndrom; immunologische Krisen nach Organtransplantation; toxisches Lungenödem aufgrund von Reizgasinhalation.

Bei diesen Indikationen wird Methylprednisolol zusätzlich zur jeweiligen Basistherapie (z. B. Volumensubstitution, Herz-Kreislauf-Behandlung, Antibiotika-Gabe, Schmerzbehandlung etc.) angewendet. Beim Waterhouse-Friderichsen-Syndrom ist die gleich-

zeitige Gabe von Mineralokortikoiden indiziert.

Methylprednisolol kann weiterhin zur kurzfristigen Behandlung von akuten Schüben bei multipler Sklerose angewendet werden. Methylprednisolol kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei akut lebensbedrohlichen Zuständen beträgt die Einzeldosis zu Beginn der Behandlung je nach Indikation und klinischem Bild bei Erwachsenen 250–1000 mg Methylprednisolon und mehr und bei Kindern 4–20 mg/kg Körpergewicht.

Bei bestimmten Indikationen (z. B. immunologische Transplantat-Abstoßungskrisen) werden Dosen bis zu 30 mg/kg Körpergewicht empfohlen.

Die Injektionsintervalle betragen in Abhängigkeit vom Krankheitszustand zwischen 30 Minuten und 24 Stunden.

Es sollte in Abhängigkeit von der empfohlenen Dosis das geeignete Präparat gewählt werden.

Bei den einzelnen Indikationen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Anaphylaktischer Schock

250–500 mg Methylprednisolon (1–2 Durchstechflaschen Methylprednisolol 250 mg) zusätzlich zur üblichen Basistherapie/Begleitmedikation.

Schwerer akuter Asthmaanfall

250–500 mg Methylprednisolon (1–2 Durchstechflaschen Methylprednisolol 250 mg) zusätzlich zur üblichen Basistherapie/Begleitmedikation.

Hirnödem (ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis)

Bei akuten oder schweren Hirnödemen initial 250–500 mg Methylprednisolon (1–2 Durchstechflaschen Methylprednisolol 250 mg).

Zur Weiterbehandlung des akuten oder schweren Hirnödems bzw. bei leichtem oder chronischem Hirnödem werden in der Regel 32–64 mg Methylprednisolon dreimal täglich über mehrere Tage eingesetzt. Gegebenenfalls die Dosis allmählich reduzieren und zu einer oralen Therapie übergehen.

Immunologische Krisen nach Organtransplantation

Dosen bis zu 30 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht auf einmal injizieren (bei einem Erwachsenen von 60–70 kg Körpergewicht entspricht dies 1–2 Durchstechflaschen Methylprednisolol 1000 mg), zusätzlich zur üblichen Basistherapie über mehrere Tage.

Waterhouse-Friderichsen-Syndrom

Initial 30 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht und wiederholte Verabreichung dieser Dosis in 4–6 Teildosen über 24–72 Stunden neben der intensivmedizinischen Basistherapie.

Schocklunge (ARDS)

Nach der Akutphase bei persistierendem ARDS Dosen von täglich 1–2 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht in 4 Einzeldosen bis zu einer Dosis von 250 mg Methylprednisolon alle 6 Stunden über mehrere Tage bis Wochen mit allmählicher Dosisreduktion je nach Krankheitsverlauf.

Toxisches Lungenödem aufgrund von Reizgasinhalation

Sofort 1000 mg Methylprednisolon (1 Durchstechflasche Methylprednisolol 1000 mg) i. v. injizieren, falls erforderlich Wiederholung nach 6, 12 und 24 Stunden. 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 stufenweise Reduktion und Übergang zu inhalativen Kortikoiden.

Kurzfristige Behandlung akuter Schübe bei multipler Sklerose

1000 mg Methylprednisolon intravenös pro Tag an 3 bis maximal 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Die Behandlung sollte möglichst innerhalb von 3 bis 5 Tagen nach Beginn der klinischen Symptomatik begonnen und unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Blutdruck, Blutzucker und Serumelektrolyte sind engmaschig zu kontrollieren. Die Applikation sollte morgens erfolgen, da so Schlafstörungen seltener auftreten.

Im Anschluss an die intravenöse Therapie kann optional ein Ausschleichen in oraler Form über 14 Tage mit initial 80 mg Methylprednisolon oder Äquivalent erfolgen.

Hinweis:

Es wird empfohlen, die allererste Gabe aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils in einer Klinik zu verabreichen.

Art der Anwendung

Methylprednisolol wird i. v. injiziert oder i. v. infundiert. Die intramuskuläre Injektion sollte aufgrund unsicherer Resorptionsverhältnisse nur in Ausnahmefällen gewählt werden, wenn kein venöser Zugang vorhanden ist. Die i. v. Injektion muss langsam erfolgen.

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung das beiliegende Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) unmittelbar vor der Anwendung in die Durchstechflasche mit Pulver einspritzen und bis zum Auflösen schütteln.

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 „Inkompatibilitäten“). Aus dem gleichen Grund sollte Methylprednisolol weder anderen als den angegebene-

Methylprednisolol® 250/1000 mg

nen 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 6.3 „Dauer der Haltbarkeit“).

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

Die Dauer der Behandlung mit Methylprednisolol ist von der individuellen klinischen Situation abhängig und beträgt üblicherweise nur wenige Tage.

Nach länger dauernder Behandlung, insbesondere mit vergleichsweise hohen Dosen, sollte Methylprednisolol nicht abrupt, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schweren Infektionen darf Methylprednisolol nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektöser Therapie angewendet werden.

Bei den folgenden Erkrankungen sollte eine Behandlung mit Methylprednisolol 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 bis 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 (cave: Reaktivierung!) Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz und sorgfältiger ärztlicher Überwachung.

Zusätzlicher Hinweis zur kurzfristigen Behandlung von akuten Schüben bei multipler Sklerose:

Vor Infusionsgabe sollte ein bestehender Infekt ausgeschlossen werden und die Anwendung unter genauer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Es wird empfohlen, die allererste Gabe aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils in einer Klinik zu verabreichen.

Des Weiteren 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 -verletzungen.

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.

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.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen, da die Gefahr besteht, dass sich diese verschlechtert.

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 Serum-Kalium-Spiegel muss überwacht werden.

Bestimmte Viruserkrankungen (Varizellen, 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. Pulstherapie mit Methylprednisolol (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 Methylprednisolol 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 Kindern darf Methylprednisolol aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung von Methylprednisolol nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden. Unter einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden muss das Längenwachstum regelmäßig kontrolliert werden.

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, höherem Lebensalter, nach der Menopause, ungenügender Eiweiß- und Calciumzufuhr, starkem Rauchen, übermäßigem Alkoholgenuß 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 Langzeittherapie ist an die folgenden Risiken zu denken:

Exazerbation bzw. Rezidiv der Grunderkrankung, akute NNR-Insuffizienz (insbesondere in Stresssituationen, z. B. während Infektionen, nach Unfällen, bei verstärkter körperlicher Belastung), Cortison-Entzugssyndrom.

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 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 Fallberichten wurde eine Resolution der unerwünschten Ereignisse nach Absetzen der Behandlung berichtet. Daher ist eine angemessene Überwachung erforderlich.

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 250 mg

Methylprednisolol 250 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Methylprednisolol 1000 mg

Eine Durchstechflasche Methylprednisolol 1000 mg enthält 2,9 mmol (67,6 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss auf die Wirkung von Methylprednisolol

Verstärkung der Wirkung

Östrogene (z. B. Ovulationshemmer): Die Kortikoidwirkung kann verstärkt 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-Glycoproteins). Der Patient sollte bei Behandlungsbeginn mit Methylprednisolon überwacht werden. Eine Dosisanpassung von Methylprednisolon kann erforderlich sein.

Abschwächung der Wirkung

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.

Einfluss auf die Wirkung anderer Arzneimittel durch Methylprednisolol

Verstärkung der Wirkung

ACE-Hemmstoffe:

Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutbildveränderungen.

Herzglykoside:

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxantien:

Die Kaliumausscheidung kann erhöht werden.

Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin:

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

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien:

Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (siehe Abschnitt 4.8).

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, Kardiomyopathien.

Ciclosporin:

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

Abschwächung der Wirkung

Antidiabetika:

Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarinderivate:

Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt werden.

Praziquantel:

Kortikosteroide können die Praziquantel-Konzentration im Blut reduzieren.

Somatotropin:

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

Protirelin:

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

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

In der Schwangerschaft und besonders in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft sollte eine Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung begonnen werden.

Die Erfahrungen zur Sicherheit der Anwendung von Methylprednisolon in der Schwangerschaft sind unzureichend.

Methylprednisolon führte in tierexperimentellen Studien 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. 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.

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 Katarakt 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. Die Häufigkeit konnte anhand der Daten nicht berechnet werden.

In Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

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.

Methylprednisolot® 250/1000 mg

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

Endokrine Erkrankungen

Nebennierensuppression oder -atrophie und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), Wachstums- hemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhö, Hirsutismus, Impotenz).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Epidurale, epikardiale oder mediastinale Lipomatosen.

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

Choriorretinopathie, Katarakt (insbesondere posteriore subkapsuläre Katarakt), Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulkus, Begünstigung viraler, fun- galer und bakterieller Entzündungen am Auge.

Herzerkrankungen

Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand, Pro- gression der Stauungslunge bei Linksherz- insuffizienz.

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magen-Darm-Ulzera mit der Gefahr einer Perforation (mit z. B. Peritonitis), gastrointes- tinale Blutungen, Pankreatitis, Oberbauch- beschwerden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Hepatitis, Erhöhung von Leberenzymen

Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiectasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, flächige Hautblutungen, Ekchymosen, Hypertricho- se, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazeaartige (periorale) Dermatitis, Ände- rungen der Hautpigmentierung, Überemp-

findlichkeitsreaktionen, z. B. Arzneimittel- ex- anthem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Muskelatrophie und -schwäche, bei My- asthenia gravis reversible Zunahme der Muskelschwäche bis hin zur myastheni- schen Krise, Auslösung einer akuten Myo- pathie bei zusätzlicher Anwendung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxan- zien (siehe auch Abschnitt 4.5), Osteoporo- se (dosisabhängig, auch bei nur kurzzeiti- ger Anwendung möglich), in schweren Fäl- len mit der Gefahr von Knochenbrüchen, ase- ptische Knochennekrosen (Oberarm- und Oberschenkelkopf), Sehnenruptur.

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

Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort

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

Untersuchungen

Gewichtszunahme.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir- kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier- liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver- hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je- den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi- zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt- Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Vergiftungen mit Methylprednisolot 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 – auf- treten. In diesem Fall sind die üblichen klinischen Notfallmaßnahmen zu treffen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cortico- steroide zur systemischen Anwendung, Glu- cocorticoide
ATC-Code: H02AB04

Methylprednisolon ist ein nicht fluoriertes Glukokortikoid zur systemischen Therapie.

Methylprednisolon beeinflusst dosisabhän- gig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Aus physiologischer Sicht ist diese Wirkung le- bensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.

Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennie- renrinde kann Methylprednisolon, in physio- logischen Dosen verabreicht, das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst da- bei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel.

Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei 8 mg Methylprednisolon 40 mg Hydrocorti- son. Wegen der praktisch fehlenden mine- ralotropen Wirkung von Methylprednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der Nebennierenrindenfunktion zusätzlich ein Mineralokortikoid gegeben werden.

Bei adrenogenitalem Syndrom ersetzt Me- thylprednisolon das durch den Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen aus der Nebennie- renrinde.

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

In höheren als den zur Substitution erforder- lichen Dosen wirkt Methylprednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiprolif- erativ) 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, Prostaglan- dinen und Leukotrienen. Bei Bronchialob- struktion kann die Wirkung bronchialerwei- ternder Betamimetika verstärkt werden (per- missiver Effekt).

Bei akuten Schüben der multiplen Sklerose wird ebenfalls die Freisetzung anderer proinflammatorischer humoraler Mediatoren (z. B. Zytokine, Antikörper, Stickstoffmon- oxid) gehemmt, sowie in pathogenen Ent- zündungszellen programmierter Zelltod aus- gelöst. Daneben kommt es zu einer tempo- rären Reduktion der akuten Blut-Hirn- Schrankenstörung.

Langzeittherapie in hohen Dosen führt zu Involution des Immunsystems und der Ne- bennierenrinde.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Serumhalbwertszeit von Methylpredni- solon beträgt etwa 2–3 Stunden. Dosisun- abhängig werden 77 % an Eiweiß gebun- den, ausschließlich an Albumin, nicht an Transcortin.

Methylprednisolon wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Die Metaboliten (11-Ke- to- und 20-Hydroxy-Verbindungen) sind hor- monell 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 ausgeschie- den. 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 Methylprednisolot 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 Methylprednisolot 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 Potential
 Methylprednisolon wurde keiner umfassenden Mutagenitätsprüfung unterzogen. Der AMES-Test fiel negativ aus. Langzeitstudien am Tier in Bezug auf ein kanzerogenes Potential von Methylprednisolon liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Methylprednisolon verursachte in tierexperimentellen Studien bei Mäusen Gaumenspalten. Ratten und Kaninchen erwiesen sich als resistent gegenüber diesem Defekt.

Glukokortikoide riefen in tierexperimentellen Studien intrauterine Wachstumsstörungen hervor. Im Falle einer 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

Mischungen von Methylprednisolot 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 Methylprednisolot 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 Durchstechflasche verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei Raumtemperatur (20–25 °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 und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche 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

Methylprednisolot 250 mg

Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit Bromobutylstopfen und Aluminiumkappe mit Flip-Off-Deckel aus Polypropylen. Eine Durchstechflasche enthält 250 mg Methylprednisolon.

Ampullen aus farblosem Glas. Eine Ampulle enthält 5 ml Wasser für Injektionszwecke.

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

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

Packungen mit 5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung und 5 Ampullen mit Lösungsmittel.

Packungen mit 10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung und 10 Ampullen mit Lösungsmittel (Klinikpackungen).

Methylprednisolot 1000 mg

Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit Bromobutylstopfen und Aluminiumkappe mit Flip-Off-Deckel aus Polypropylen. Eine Durchstechflasche enthält 1000 mg Methylprednisolon.

Ampullen aus farblosem Glas. Eine Ampulle enthält 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

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

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

Packungen mit 5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung und 5 Ampullen mit Lösungsmittel.

Packungen mit 10 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung und 10 Ampullen mit Lösungsmittel (Klinikpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
 Münchener Str. 15
 06796 Brehna
 Deutschland
 Tel.: + 49/34954/247 - 0
 Fax: + 49/34954/247 - 100

8. ZULASSUNGSNUMMERN

81075.00.00
 81076.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.01.2012

10. STAND DER INFORMATION

02.2016

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt