

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Methylprednisolon acis 250 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung
Methylprednisolon acis 1000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Methylprednisolon acis 250 mg

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 331,48 mg Natrium(methylprednisolon-21-succinat), entsprechend 250 mg Methylprednisolon.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 66,3 mg Natrium(methylprednisolon-21-succinat), entsprechend 50 mg Methylprednisolon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Methylprednisolon acis 1000 mg

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 1325,92 mg Natrium(methylprednisolon-21-succinat), entsprechend 1000 mg Methylprednisolon.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 132,59 mg Natrium(methylprednisolon-21-succinat), entsprechend 100 mg Methylprednisolon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

Methylprednisolon acis 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 Epinephrininjektion); Hirnödem (nur bei computer-tomografisch 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 Methylprednisolon acis zusätzlich zur jeweiligen Basistherapie (z. B. Volumensubstitution, Herz-Kreislauf-Behandlung, Antibiotika-Gabe, Schmerzbehandlung etc.) angewendet. Bei Waterhouse-Friderichsen-Syndrom ist die gleichzeitige Gabe von Mineralokortikoiden indiziert.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Bei bestimmten Indikationen (z. B. immunologische 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 Methylprednisolon acis 250 mg) zusätzlich zur üblichen Basistherapie/Begleitmedikation.

Schwerer akuter Asthmaanfall

250 - 500 mg Methylprednisolon (1 - 2 Durchstechflaschen Methylprednisolon acis 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 Methylprednisolon acis 250 mg).

Zur Weiterbehandlung des akuten oder schweren Hirnödems bzw. beim leichten oder chronischen Hirnödem werden in der Regel 32 - 64 mg Methylprednisolon dreimal täglich über mehrere Tage eingesetzt. Gegebenenfalls erfolgen eine allmähliche Dosisreduktion und ein Übergang auf die orale Therapie.

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 Methylprednisolon acis 1000 mg), zusätzlich zur üblichen Basistherapie über mehrere Tage.

Waterhouse-Friderichsen-Syndrom

Initial 30 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht und Wiederholung dieser Dosis in 4 - 6 Teilmengen über 24 - 72 Stunden ne-

ben 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 Methylprednisolon acis 1000 mg) i. v. injizieren, evtl. 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 stufenweiser Abbau und Übergang auf inhalative Kortikoide.

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 ein orales Ausschleichen über 14 Tage mit initial 80 mg p.o. Methylprednisolon oder Äquivalent optional erfolgen.

Hinweis

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

Art der Anwendung

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

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.

Zur Infusion wird das Präparat zuerst unter aseptischen Bedingungen nach obiger Vorschrift gelöst, dann mit einer 5%igen Glukose-, 0,9%igen Kochsalzlösung oder Ringerlösung vermischt. 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 Applikation mit anderen Präparaten in der Mischspritze ist zu vermeiden, da mit Ausfällungen zu rechnen ist (siehe Abschnitt 6.2). Aus dem gleichen Grund sollte Methylprednisolon acis weder anderen als den angegebenen Infusionslösungen zugesetzt noch in den Infusionsschlauch injiziert werden.

Aus dem Pulver hergestellte Lösungen zur Injektion von Methylprednisolon acis in der beigefügten Menge Wasser für Injektionszwecke sind in jedem Fall innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen. Mischungen zur Infusion mit 5%iger Glukose-, 0,9%iger Kochsalzlösung und Ringerlösung sind innerhalb von 8 Stunden zu verbrauchen (siehe Abschnitt 6.3).

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Eine Therapie mit Methylprednisolon acis sollte nur unter strengster Indikationsstellung 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.

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

Vor Infusionsgabe sollte ein florider 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.

Zusätzlich sollte eine Therapie mit Methylprednisolon acis 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 Glukokortikoiden erhalten, fehlen.

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

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 acis ist bei Patienten mit Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

Bei Patienten mit Hyperthyreose und Methylprednisolon-induzierter Hypokaliämie kann thyreotoxische periodische Paralyse (TPP) auftreten. Bei mit Methylprednisolon behandelten Patienten, die Anzeichen oder Symptome von Muskelschwäche aufweisen, insbesondere bei Patienten mit Hyperthyreose, ist TPP in Betracht zu ziehen. Besteht der Verdacht auf TPP, müssen die Kaliumspiegel im Blut umgehend überwacht und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden, um sicherzustellen, dass sich die Kaliumspiegel im Blut wieder normalisieren.

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

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

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

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

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

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

Die Behandlung mit Methylprednisolon acis 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 Kortikoide beeinträchtigt werden kann. Daher wird bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit höherer Dosierung (ausgenommen bei Substitutionstherapie) eine Impfung nicht empfohlen.

Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu

überwachen.

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 Methylprednisolon acis Kontakt zu Personen haben, die an Masern, Windpocken oder Herpes zoster erkrankt sind, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Über das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und/oder Kreislaufkollaps und/oder Herzstillstand wurde nach Einleitung einer hochdosierten i.v. Stoßtherapie mit Methylprednisolon (über 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 der intravenösen Gabe von hohen Dosen von Methylprednisolon kann es gelegentlich zu Bradykardien kommen, die nicht unbedingt mit der Geschwindigkeit oder der Dauer der Verabreichung zusammenhängen.

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 (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Methylprednisolon acis handelt es sich um ein Arzneimittel zur kurzfristigen Anwendung. Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung von Methylprednisolon acis über einen längeren Zeitraum sind weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, wie sie für glukokortikoidhaltige Arzneimittel zur Langzeitanwendung beschrieben sind.

Bei einer lang dauernden Glukokortikoid-Therapie sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt.

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

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

Sehstörung

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

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.

Kinder

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

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

Methylprednisolon acis 250 mg enthält Natrium

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

Methylprednisolon acis 1000 mg enthält Natrium

Eine Durchstechflasche Methylprednisolon acis 1000 mg enthält 67,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,38 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die CYP3A inhibieren, wie Cobicistat und Ritonavir

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

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol

Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

Diltiazem

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

Estrogene (z. B. Ovulationshemmer)

Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

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

Die Kortikoidwirkung kann vermindert werden.

Ephedrin

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

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 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

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

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

Methylprednisolon soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken, auch für den Fetus, überwiegt.

Stillzeit

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

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

In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie, Thrombozytopenie, Thrombozytose.

Erkrankungen des Immunsystems

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

Hinweis

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

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

Phäochromozytom-Krise (siehe Abschnitt 4.4), adrenale Suppression oder Atrophie und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), Steroidentzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4), Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhö, Hirsutismus, Impotenz).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Reversible epikardiale oder mediastinale Lipomatosen, epidurale Lipomatose.

Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung mit möglicher Hypokaliämie (cave: Rhythmusstörungen), verminderte Glukosetoleranz, 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 subcapsulärer Trübung, Glaukom, Chorioretinopathie (siehe Abschnitt 4.4), Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

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

Gefäßerkrankungen

Kreislaufversagen, Hypertonie, thrombotische Ereignisse, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sklerodermiebedingte renale Krise

Hinweis

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Untersuchungen

Gewichtszunahme.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Akute Vergiftungen mit Methylprednisolon acis sind nicht bekannt und wegen seiner geringen akuten Toxizität auch nicht zu erwarten. In sehr seltenen Fällen können jedoch, wie bei anderen Glukokortikoiden, akute Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum Schock auftreten. In diesem Fall sind die klinisch üblichen Notfallmaßnahmen erforderlich.

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

Bei adrenogenitalem Syndrom ersetzt Methylprednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen aus 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 akuten Schüben der multiplen Sklerose wird ebenfalls die Freisetzung anderer proinflammatorischer humoraler Mediatoren (z. B. Zytokine, Antikörper, Stickstoffmonoxid) gehemmt sowie in pathogenen Entzündungszellen programmierter Zelltod ausgelöst. Daneben kommt es zu einer temporären Reduktion der akuten Blut-Hirn-Schrankenstörung.

Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).

Länger dauernde Therapie in 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Serumhalbwertszeit von Methylprednisolon 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. 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. Etwa 3 % des freigesetzten Methylprednisolons werden unmetabolisiert renal ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Metabolisierung von Methylprednisolon nicht beeinträchtigt, eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

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

Plazentagängigkeit

Methylprednisolon kann wie alle Kortikoide die Plazenta passieren.

Bioverfügbarkeit

Nach Injektion von Methylprednisolon acis werden 11 % Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat unverändert im Urin ausgeschieden. Die Bioverfügbarkeit, bezogen auf den Wirkstoff, ergibt sich daraus mit 89 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Über akute Intoxikationserscheinungen beim Menschen liegen keine Untersuchungen vor. Im Tierversuch zeigt Methylprednisolon selbst bei i. v. Injektion nur geringe Toxizität. Die akute LD₅₀ i. v. betrug bei Ratten und Mäusen 650 bzw. 770 mg/kg Körpergewicht.

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 Ovargewichte (Hund: Hodengewichte erniedrigt; Ratte: Hoden- und Ovargewichte erhöht) sowie Erniedrigung der Prostata- (Hund) und Samenblasengewichte (Ratte), Polydipsie, Diarrhö und genereller Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel.

6.2 Inkompatibilitäten

Mischungen von Methylprednisolon acis mit Infusionslösungen, die einen pH-Wert von 5,6 und darunter haben, können zu einer Trübung bzw. Ausfällung führen. Bei calciumhaltigen Lösungen entsteht nach einer Mischung mit Methylprednisolon acis 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 für 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

Methylprednisolon acis 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).

Methylprednisolon acis 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

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

89738.00.00
89739.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.09.2015/06.02.2020

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.