

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methylprednisolon Hikma 250 mg  
Methylprednisolon Hikma 1000 mg  
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Methylprednisolon Hikma 250 mg enthält 331,5 mg Natrium(methylprednisolon-21-succinat), entsprechend 250 mg Methylprednisolon. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 26,58 mg Natrium pro 250 mg.

Jede Durchstechflasche Methylprednisolon Hikma 1000 mg enthält 1326,0 mg Natrium(methylprednisolon-21-succinat), entsprechend 1000 mg Methylprednisolon. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 167,59 mg Natrium pro 1000 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche Methylprednisolon Hikma enthält ein weißes oder fast weißes amorphes Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Methylprednisolon ist für die Behandlung jeglicher Erkrankung indiziert, bei der eine schnelle und intensive Wirkung eines Corticosteroids erforderlich ist, wie z. B.:

- Allergische Zustände:  
Bronchialasthma  
Schwere saisonale und ganzjährige allergische Rhinitis  
Angioneurotisches Ödem  
Anaphylaxie
- Dermatologische Erkrankungen:  
Schweres Erythema multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom).
- Gastrointestinale Erkrankungen:  
Morbus Crohn  
Colitis ulcerosa
- Neurologische Erkrankungen:

Akute Exazerbationen der Multiplen Sklerose, überlagert auf einem schubförmigen Hintergrund  
Sekundäres durch Hirntumor verursachtes Hirnödem

- Atemwegserkrankungen:  
Aspiration von Mageninhalt  
Plötzlich einsetzende oder disseminierte Lungentuberkulose (mit entsprechender Chemotherapie gegen Tuberkulose)
- Verschiedenes:  
Tuberkulöse Meningitis (mit entsprechender Chemotherapie gegen Tuberkulose)  
Transplantation

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Methylprednisolon kann intravenös oder intramuskulär verabreicht werden, wobei die bevorzugte Methode für den Notfall die intravenöse Injektion über ein geeignetes Zeitintervall ist.

### Dosierung

Wenn Methylprednisolon in hohen Dosen intravenös verabreicht wird, sollte es in einem Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht werden. Dosen bis zu 250 mg sollten intravenös über einen Zeitraum von wenigstens 5 Minuten verabreicht werden.

Unerwünschte Wirkungen können durch die Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis für den kürzesten Zeitraum minimiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

### *Erwachsene*

Die Dosierung sollte je nach Schwere der Erkrankung variiert werden, die Anfangsdosis sollte zwischen 10 und 500 mg betragen. Bei der Behandlung von Transplantat-Abstoßungsreaktionen nach Transplantation kann eine Dosis von bis zu 1 g/Tag erforderlich sein. Obwohl Dosierungen und Protokolle in Studien mit Methylprednisolon-Natriumsuccinat in der Behandlung von Transplantat-Abstoßungsreaktionen variierten, unterstützt die veröffentlichte Literatur die Verwendung von Dosierungen dieser Höhe, wobei 500 mg bis 1 g am häufigsten für die akute Abstoßung verwendet werden. Die Behandlung sollte bei diesen Dosen auf einen Zeitraum von 48-72 Stunden beschränkt werden, bis der Zustand des Patienten stabilisiert ist, da eine längere hochdosierte Corticosteroidtherapie schwere Corticosteroid-induzierte Nebenwirkungen verursachen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### *Kinder und Jugendliche*

Bei der Behandlung von Hochdosisindikationen wie hämatologische und rheumatische Erkrankungen, Erkrankungen der Nieren und dermatologische Erkrankungen wird eine Dosierung von 30 mg/kg/Tag bis maximal 1 g/Tag empfohlen. Diese Dosierung kann in drei aufeinander folgenden Zyklen täglich oder an jedem zweiten Tag wiederholt werden. Bei der Behandlung von Transplantat-Abstoßungsreaktionen nach Transplantation wird eine Dosis von 10 bis 20 mg/kg/Tag für bis zu 3 Tage bis zu einem Maximum von 1 g/Tag empfohlen. Bei der

Behandlung asthmatischer Zustände wird eine Dosis von 1 bis 4 mg/kg/Tag für 1-3 Tage empfohlen.

*Ältere Patienten:*

Methylprednisolon wird hauptsächlich bei akuten kurzfristigen Erkrankungen angewendet. Es liegen keine Hinweise vor, dass eine Veränderung der Dosierung bei älteren Patienten gerechtfertigt ist. Allerdings sollte die Behandlung von älteren Patienten unter Berücksichtigung der schweren Folgen der häufigsten Nebenwirkungen von Corticosteroiden im Alter geplant werden und eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Detaillierte Empfehlungen für eine Dosierung für Erwachsene sind wie folgt:

**Bei anaphylaktischen Reaktionen** sollten zunächst Adrenalin oder Noradrenalin für eine sofortige hämodynamische Wirkung verabreicht werden, gefolgt von einer intravenösen Injektion von Methylprednisolon (Methylprednisolon-Natriumsuccinat) zusammen mit anderen anerkannten Verfahren. Es gibt Hinweise darauf, dass Corticosteroide durch ihre verlängerte hämodynamische Wirkung bei der Verhinderung von wiederkehrenden Anfällen akuter anaphylaktischer Reaktionen wertvoll sind.

**Bei Überempfindlichkeitsreaktionen** ist Methylprednisolon in der Lage, eine Linderung der Symptome innerhalb von einer halben bis zwei Stunden zu erreichen. Bei Patienten mit *Status asthmaticus* kann Methylprednisolon in einer Dosis von 40 mg intravenös gegeben werden, die gemäß dem Ansprechen des Patienten wiederholt wird. Bei einigen Asthmatikern kann es von Vorteil sein, das Arzneimittel als langsame Tropfinfusion über einen Zeitraum von mehreren Stunden zu verabreichen.

**Bei Transplantat-Abstoßungsreaktionen nach Transplantation** können Dosen von bis zu 1 g pro Tag angewendet werden, um Abstoßungskrisen zu unterdrücken. Bei der akuten Abstoßung werden Dosen von 500 mg bis 1 g häufig verwendet. Die Behandlung sollte nur fortgesetzt werden, wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, in der Regel nicht über 48-72 Stunden hinaus.

**Bei Hirnödemen** werden Corticosteroide zur Verminderung oder Verhinderung eines Hirnödems in Verbindung mit Hirntumoren (primären oder metastatischen) angewendet.

Bei Patienten mit Ödemen aufgrund eines Tumors scheint das Ausschleichen der Corticosteroiddosis wichtig zu sein, um einen erneuten Anstieg des intrakraniellen Drucks zu vermeiden. Wenn eine Schwellung des Gehirns bei reduzierter Dosis auftritt (intrakranielle Blutungen wurden ausgeschlossen), werden größere und häufigere Dosierungen parenteral eingeleitet. Patienten mit bestimmten malignen Erkrankungen müssen möglicherweise eine orale Corticosteroidtherapie für Monate oder sogar lebenslang erhalten. Ähnliche oder höhere Dosen können hilfreich sein, um ein Hirnödem während der Strahlentherapie zu kontrollieren.

Im Folgenden werden Dosierungen für Ödeme aufgrund eines Gehirntumors vorgestellt.

| Zeitplan A <sup>(1)</sup> | Dosis (mg) | Route | Intervall in Stunden | Dauer |
|---------------------------|------------|-------|----------------------|-------|
| Präoperativ:              | 20         | i.m.  | 3,6                  |       |

|                        |           |      |           |            |
|------------------------|-----------|------|-----------|------------|
| Während der Operation: | 20 bis 40 | i.v. | stündlich |            |
| Postoperativ:          | 20        | i.m. | 3         | 24 Stunden |
|                        | 16        | i.m. | 3         | 24 Stunden |
|                        | 12        | i.m. | 3         | 24 Stunden |
|                        | 8         | i.m. | 3         | 24 Stunden |
|                        | 4         | i.m. | 3         | 24 Stunden |
|                        | 4         | i.m. | 6         | 24 Stunden |
|                        | 4         | i.m. | 12        | 24 Stunden |

| Zeitplan A <sup>(2)</sup> | Dosis (mg) | Route | Intervall in Stunden | Täglich Dauer |
|---------------------------|------------|-------|----------------------|---------------|
| Präoperativ:              | 40         | i.m.  | 6                    | 2-3           |
| Postoperativ:             | 40         | i.m.  | 6                    | 3-5           |
|                           | 20         | Oral  | 6                    | 1             |
|                           | 12         | Oral  | 6                    | 1             |
|                           | 8          | Oral  | 8                    | 1             |
|                           | 4          | Oral  | 12                   | 1             |
|                           | 4          | Oral  |                      | 1             |

<sup>(1)</sup> Fox JL, MD. "Use of Methylprednisolone in Intracranial Surgery" Medical Annals of the District of Columbia, 34:261 265, 1965.

<sup>(2)</sup> Cantu RC, MD Harvard Neurological Service, Boston, Massachusetts. Schreiben aktenkundig, The Upjohn Company (Februar 1970).

Ziel: Beendigung der Therapie nach insgesamt 10 Tagen.

Bei der Behandlung **akuter Exazerbationen bei Multipler Sklerose** bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosis 1 g täglich über 3 Tage. Methylprednisolon sollte als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten verabreicht werden.

**Bei anderen Indikationen** variiert eine Anfangsdosierung je nach behandeltem klinischem Bild von 10 bis 500 mg. Größere Dosen können für ein kurzfristiges Management der Behandlung schwerer, akuter Erkrankungen erforderlich sein. Die Anfangsdosis bis zu 250 mg sollte intravenös über einen Zeitraum von wenigstens 5 Minuten verabreicht werden. Dosierungen, die 250 mg überschreiten, sollten intravenös über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht werden. Nachfolgende Dosen können intravenös oder intramuskulär in Abständen, die durch das Ansprechen des Patienten und den klinischen Zustand bestimmt sind, gegeben werden. Die Therapie mit Corticosteroiden ist eine Ergänzung und nicht ein Ersatz für eine konventionelle Therapie.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

Die üblichen Gegenanzeigen für die systemische oder lokale Anwendung von Corticosteroiden sind zu beachten. Methylprednisolon ist bei systemischer Pilzinfektion und einer systemischen Infektion, sofern nicht eine spezifische Therapie mit Antiinfektiva angewendet wird und für

eine intrathekale Verabreichung kontraindiziert, da Berichte über schwere medizinische Ereignisse mit dieser Art der Anwendung in Verbindung gebracht wurden. Intramuskuläre Corticosteroidzubereitungen sind für die idiopathische Thrombozytopenie kontraindiziert.

Hirnödem in Zusammenhang mit Malaria.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Besondere Warnhinweise

- Unerwünschte Wirkungen können durch die Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis für den kürzesten Zeitraum minimiert werden. Eine häufige Beurteilung des Patienten ist erforderlich, um die Dosis entsprechend dem Krankheitsverlauf anzupassen. (siehe Abschnitt 4.2).
- Eine Atrophie der Nebennierenrinde entwickelt sich während einer längeren Therapie und kann über Monate nach Beendigung der Behandlung anhalten. Das Absetzen von Corticosteroiden nach längerer Therapie muss daher immer schrittweise erfolgen, um eine erneute akute Exazerbation der Erkrankung, akute Nebenniereninsuffizienz oder eine Polyarthritits zu vermeiden. Sie werden über Wochen oder Monate je nach Dosis und Behandlungsdauer ausgeschlichen. Bei längerer Therapie erfordert jegliche zwischenzeitlich auftretende Krankheit, Trauma, Anästhesie oder Operation eine vorübergehende Erhöhung der Dosierung; wurden Corticosteroide nach längerer Therapie abgesetzt, können sie vorübergehend wieder eingeleitet werden müssen.

Ein plötzliches Absetzen einer systemischen Corticosteroidbehandlung, die für einen Zeitraum von maximal 3 Wochen angewendet wurde, ist angebracht, wenn der behandelnde Arzt einen Rückfall der Erkrankung für unwahrscheinlich hält. Ein plötzliches Absetzen von Methylprednisolondosen bis zu 32 mg täglich für maximal 3 Wochen führt bei der Mehrzahl der Patienten kaum zu einer klinisch relevanten HPA-Achsensuppression. Bei den folgenden Patientengruppen sollte das schrittweise Absetzen der systemischen Corticosteroidtherapie auch nach einer Behandlungsdauer von weniger als 3 Wochen in Betracht gezogen werden:

- Patienten, die wiederholt Behandlungen mit einem systemischen Corticosteroid erhalten haben, vor allem, wenn es länger als 3 Wochen verabreicht wurde.
  - Wenn eine kurze Behandlung innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Langzeittherapie (Monate oder Jahre) verordnet wurde.
  - Patienten, die Gründe für eine Nebennierenrindeninsuffizienz außer einer exogenen Corticosteroidtherapie haben.
  - Patienten, die Tagesdosen eines systemischen Corticosteroids von mehr als 32 mg Methylprednisolon erhalten.
  - Patienten, die wiederholte Dosen am Abend erhalten.
- Da die Sekretion von Mineralocorticoiden beeinträchtigt sein kann, sollte Salz und/oder ein Mineralocorticoid gleichzeitig verabreicht werden.
  - Da seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten auftraten, die eine parenterale Corticosteroidtherapie erhielten, sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung in Betracht gezogen werden, insbesondere, wenn der Patient eine Arzneimittelallergie in der Anamnese hat.
  - Corticosteroide können einige Anzeichen einer Infektion maskieren, und während ihrer Anwendung können neue Infektionen auftreten. Es können eine verringerte Resistenz und die Unfähigkeit zur Lokalisierung der Infektion bestehen, wenn Corticosteroide angewendet werden.

Infektionen mit allen Erregern einschließlich viralen, bakteriellen Organismen, Pilzen, Protozoen oder helminthischen Organismen überall im Körper, können mit der Anwendung von Corticosteroiden, allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, die die zelluläre oder humorale Immunität oder die Funktion der neutrophilen Granulozyten beeinflussen, in Verbindung gebracht werden. Diese Infektionen können leicht, jedoch auch schwer und manchmal tödlich sein. Mit ansteigenden Dosen an Corticosteroiden erhöht sich das Maß des Auftretens infektiöser Komplikationen.

- Varicella ist Anlass zu ernster Besorgnis, da diese in der Regel harmlose Krankheit bei immunsupprimierten Patienten tödlich sein kann. Patienten (oder Eltern von Kindern) ohne eine bekannte Anamnese von Windpocken sollten angewiesen werden, engen persönlichen Kontakt mit Windpocken oder Herpes zoster zu vermeiden und, wenn sie diesen ausgesetzt waren, dringend einen Arzt aufzusuchen. Eine passive Immunisierung mit Varizella/Zoster-Immunglobulin (VZIG) ist für nicht immune Patienten erforderlich, die systemisch verabreichte Corticosteroide erhalten oder diese in den letzten 3 Monaten angewendet haben. Sie sollte innerhalb von 10 Tagen nach einer Exposition gegenüber Windpocken erfolgen. Wird die Diagnose Windpocken bestätigt, erfordert die Krankheit eine fachärztliche Versorgung und dringende Behandlung. Corticosteroide sollten nicht abgesetzt und die Dosis muss eventuell erhöht werden.

- Patienten und/oder Betreuer sollten gewarnt werden, dass mit systemischen Steroiden potentiell schwere psychiatrische Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Symptome entstehen in der Regel innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen nach Behandlungsbeginn. Risiken können mit hohen Dosen/systemischer Exposition höher sein (siehe Abschnitt 4.5), obwohl Dosismengen keine Vorhersagen über Beginn, Art, Schwere oder Dauer der Reaktionen zulassen. Die meisten Reaktionen gehen entweder nach Dosisreduktion oder einem Absetzen zurück, obwohl eine spezifische Behandlung notwendig sein kann. Patienten/Betreuer sollten dazu ermutigt werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich besorgniserregende psychische Symptome entwickeln, vor allem wenn eine depressive Stimmung oder Selbstmordgedanken vermutet werden. Patienten/Betreuer sollten gegenüber möglichen psychiatrischen Störungen wachsam sein, die entweder während oder unmittelbar nach einer Dosisreduktion/einem Absetzen von systemischen Steroiden auftreten können, obwohl solche Reaktionen selten berichtet wurden.

Besondere Vorsicht ist bei der Überlegung geboten, systemische Corticosteroide an Patienten zu verabreichen, die selbst bestehende oder frühere schwere affektive Störungen haben oder hatten oder Verwandte ersten Grades mit diesen haben. Dazu gehören depressive oder manisch-depressive Erkrankungen und eine frühere Steroidpsychose.

- Masern können einen schweren oder sogar tödlichen Verlauf bei immunsupprimierten Patienten haben. Bei solchen Kinder oder Erwachsenen ist besondere Vorsicht geboten, um eine Exposition gegenüber Masern zu vermeiden. Im Falle einer Exposition kann die Prophylaxe mit intramuskulärem gepooltem Immunglobulin (i.v.IG) angezeigt sein. Exponierte Patienten müssen darauf hingewiesen werden, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen.

- Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen ist kontraindiziert bei Patienten, die immunsuppressive Corticosteroiddosen erhalten. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe dürfen an Patienten verabreicht werden, die immunsuppressive Corticosteroiddosen erhalten, das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann jedoch verringert sein. Angegebene Immunisierungsverfahren können bei Patienten mit nicht-immunsuppressiven Corticosteroiddosen durchgeführt werden.

- Die Anwendung von Corticosteroiden bei aktiver Tuberkulose sollte auf Fälle einer fulminanten oder disseminierten Tuberkulose beschränkt werden, bei denen das Corticosteroid zur Behandlung der Krankheit in Verbindung mit einem entsprechenden antituberkulösen

Regime angewendet wird. Wenn Corticosteroide bei Patienten mit latenter Tuberkulose oder Tuberkulinreaktivität angegeben sind, ist eine engmaschige Beobachtung erforderlich, da eine Reaktivierung der Erkrankung auftreten kann. Bei längerer Corticosteroidtherapie sollten diese Patienten eine Chemoprophylaxe erhalten.

- Es ist bei Patienten, die herzaktive Arzneimittel wie Digoxin erhalten, wegen steroidinduzierter Elektrolytstörung/Kaliumverlust (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) Vorsicht geboten. Es gibt Berichte über Herzrhythmusstörungen und/oder Kreislaufkollaps und/oder Herzstillstand nach einer schnellen Verabreichung hoher intravenöser Dosen Methylprednisolon (mehr als 0,5 g über einen Zeitraum von weniger als 10 Minuten verabreicht). Bradykardie wurde während oder nach der Verabreichung hoher intravenöser Dosen Methylprednisolon-Natriumsuccinat, Methylprednisolon berichtet. Diese kann unabhängig von der Geschwindigkeit oder Dauer der Infusion auftreten.
- Eine längere Anwendung von Corticosteroiden kann zu Katarakten, insbesondere mit hinterer subkapsulärer Trübung und nuklearen Katarakten (besonders bei Kindern) und zu Glaukom mit einer möglichen Schädigung des Sehnervs führen. Häufige augenärztliche Kontrollen sind erforderlich. Sekundäre Pilz- und Virusinfektionen des Auges können auch bei Patienten verstärkt auftreten, die Glucocorticoide erhalten.
- Daten aus einer klinischen Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von Methylprednisolon bei septischem Schock legen nahe, dass eine höhere Sterblichkeit in den Patientenuntergruppen vorkam, die in die Studie mit einem erhöhten Serum-Kreatinin-Spiegel eintraten oder die eine sekundäre Infektion entwickelten, nachdem die Methylprednisolontherapie eingeleitet wurde.
- Eine intramuskuläre Injektion in den Bereich des Deltamuskels sollte wegen der Möglichkeit einer Atrophie vermieden werden.
- Methylprednisolon sollte üblicherweise nicht verwendet werden, um Kopfverletzungen zu behandeln, wie durch die Ergebnisse einer multizentrischen Studie gezeigt wurde. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine erhöhte Mortalität in den 2 Wochen nach der Verletzung bei Patienten, denen Methylprednisolon im Vergleich zu Placebo verabreicht wurde (relatives Risiko 1,18). Ein kausaler Zusammenhang mit der Methylprednisolon-Natriumsuccinat-Behandlung wurde nicht nachgewiesen.
- Arzneimittelbedingte Leberschäden, einschließlich akuter Hepatitis und Erhöhung von Leberenzymen, können aufgrund einer zyklischen Methylprednisolon-i.v.-Stoßtherapie auftreten (in der Regel bei Anfangsdosis  $\geq 1$  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.

#### Spezielle Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Vorsicht ist bei der Überlegung geboten, systemische Corticosteroide an Patienten mit den folgenden Erkrankungen zu verabreichen und eine häufige Überwachung der Patienten ist erforderlich.

- Osteoporose (postmenopausale Frauen sind besonders gefährdet).
- Hypertonie oder Stauungsinsuffizienz.
- Bei der Anwendung von Corticosteroiden können psychische Störungen auftreten. Diese reichen von Euphorie, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Veränderungen der Persönlichkeit und schwerer Depression bis zu deutlichen psychotischen Erscheinungsformen.

Außerdem können eine bestehende emotionale Instabilität oder psychotische Tendenzen durch Corticosteroide verschlimmert werden.

- Diabetes mellitus (oder Diabetes in der Familienanamnese).
- Tuberkulose in der Anamnese.
- Glaukom (oder Glaukom in der Familienanamnese).
- Vorherige durch Corticosteroid induzierte Myopathie.
- Leberinsuffizienz oder -zirrhose.
- Niereninsuffizienz.
- Epilepsie.
- Aktive oder latente peptische Ulzera.
- Frische Darmanastomosen.
- Ein Auftreten von Thrombose einschließlich venöser Thromboembolie unter Cortikosteroiden wurde berichtet. Daher sollten Cortikosteroide bei Patienten, die an thromboembolischen Erkrankungen leiden oder für solche anfällig sind, mit Vorsicht.
  - angewendet werden. Abszess oder andere pyogene Infektionen.
  - Colitis ulcerosa.
  - Divertikulitis.
- Eine akute Myopathie wurde mit der Anwendung hoher Corticosteroiddosen berichtet, die meistens bei Patienten auftraten, die Störungen der neuromuskulären Übertragung (z. B. Myasthenia gravis) aufwiesen, oder bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit neuromuskulären Blockern (z. B. Pancuronium) erhielten. Diese akute Myopathie ist generalisiert kann die Augen- und Atemmuskulatur betreffen und zu einer Tetraparese führen. Es können Erhöhungen der Kreatinkinase auftreten. Die klinische Besserung oder Erholung nach Absetzen der Corticosteroide kann Wochen bis Jahre benötigen.
  - Okulärer Herpes simplex, wegen des Risikos einer Perforation der Hornhaut.
  - Hypothyreose.
  - Cushing-Syndrom.
  - Exanthematische Infektionskrankheiten.
- Nach Berichten trat Kaposi-Sarkom bei Patienten auf, die eine Corticosteroidtherapie erhielten. Das Absetzen von Corticosteroiden kann zu einer klinischen Remission führen.

### 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.

### Sklerodermiebedingte renale Krise

Vorsicht ist bei Patienten mit systemischer Sklerose aufgrund einer erhöhten Inzidenz (möglicherweise tödlicher) sklerodermiebedingter renaler Krisen mit Hypertonie und einer verringerten Harnausscheidung bei einer täglichen Dosis von 15 mg oder mehr Prednisolon geboten. Daher sollten der Blutdruck und die Nierenfunktion (S-Kreatinin) routinemäßig überprüft werden. Wenn Verdacht auf eine renale Krise besteht, sollte der Blutdruck sorgfältig überwacht werden.

### Kinder und Jugendliche

Corticosteroide verursachen Wachstumsstörungen im Säuglingsalter, in der Kindheit und Jugend, die unumkehrbar sein können. Die Behandlung sollte auf die minimale Dosis für die kürzest mögliche Zeit begrenzt werden. Zur Minimierung der Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und von Wachstumsstörungen sollte die Behandlung, wo möglich, als Einzeldosis an wechselnden Tagen verabreicht werden.



### Ältere Patienten

Die häufigsten Nebenwirkungen systemischer Corticosteroide können mit schwerwiegenden Folgen im Alter, insbesondere Osteoporose, Hypertonie, Hypokaliämie, Diabetes, Infektanfälligkeit und Verdünnung der Haut in Verbindung gebracht werden. Eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich, um lebensbedrohliche Reaktionen zu vermeiden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Methylprednisolon und Ciclosporin wurden Krampfanfälle berichtet. Da die gleichzeitige Verabreichung dieser Wirkstoffe zu einer gegenseitigen Hemmung des Metabolismus führt, ist es möglich, dass Krampfanfälle und andere mit dem individuellen Einsatz der beiden Arzneimittel verbundenen Nebenwirkungen leichter auftreten können.

Immunsuppressiva wie Methotrexat können eine synergistische Wirkung auf den Krankheitszustand haben, die es ermöglichen, die Corticosteroiddosis zu reduzieren.

Arzneimittel, die Leberenzyme induzieren, wie Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Aminoglutethimid erhöhen den Stoffwechsel von Corticosteroiden und deren therapeutische Wirkungen können verringert sein. Eine Dosiserhöhung von Methylprednisolon kann erforderlich sein, um das gewünschte Ansprechen zu erzielen.

Arzneimittel, die das Cytochrom-P450-Enzymsystem (insbesondere CYP3A4) hemmen, wie Erythromycin und Ketoconazol, können den Stoffwechsel von Corticosteroiden hemmen und so deren Clearance verringern. Daher sollte die Methylprednisolondosis titriert werden, um eine Steroidtoxizität zu vermeiden.

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 Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Steroide können die Wirkungen von Cholinesterasehemmern bei Myasthenia gravis verringern. Die gewünschten Wirkungen von Antidiabetika (einschließlich Insulin), Antihypertensiva und Diuretika werden durch Corticosteroide antagonisiert und die hypokalämischen Wirkungen von Acetazolamid, Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika und Carbenoxolon werden verstärkt.

Die Wirksamkeit von Cumarin-Antikoagulantien kann durch eine gleichzeitige Corticosteroidtherapie verstärkt werden. Eine engmaschige Überwachung der INR oder Prothrombinzeit ist erforderlich, um spontane Blutungen zu vermeiden.

Die renale Clearance von Salicylaten wird durch Corticosteroide erhöht und ein Absetzen der Steroide kann zu einer Salicylatintoxikation führen. Bei einer Hypothrombinämie sollten Salicylate und nicht-steroidale Entzündungshemmer mit Vorsicht gemeinsam mit Corticosteroiden angewendet werden.

Es wurde berichtet, dass Steroide mit neuromuskulären Blockern wie Pancuronium interagieren, wobei eine partielle Umkehrung des neuromuskulären Blocks auftritt.

Neuroleptika können zu einem Wiederauftreten oder einer schlechten Kontrolle von ZNS-Symptomen führen, wenn Sie zusammen mit Methylprednisolon angewendet werden. Dies kann eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Sympathomimetika, wie Salbutamol, können durch ein gesteigertes Ansprechen auf sympathische Mittel die Wirksamkeit und potentiell die Toxizität erhöhen, wenn sie zusammen mit Methylprednisolon angewendet werden.

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

##### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass hohe Corticosteroiddosen bei trächtigen Weibchen Missbildungen des Fötus verursachen können. Allerdings scheinen Corticosteroide bei Anwendung in der Schwangerschaft keine angeborenen Fehlbildungen zu verursachen. Trotzdem sollte Methylprednisolon-Natriumsuccinat während der Schwangerschaft nur in kritischen Fällen angewendet werden, da Studien am Menschen nicht die Sicherheit des Produkts während der Anwendung in der Schwangerschaft nachweisen können.

Einige Corticosteroide passieren die Plazenta leicht. In einer retrospektiven Studie wurde ein vermehrtes Auftreten von niedrigem Geburtsgewicht bei Kindern beobachtet, deren Mütter mit Corticosteroiden behandelt wurden. Obwohl eine Nebenniereninsuffizienz selten bei Kindern auftritt, die in utero gegenüber Corticosteroiden exponiert waren, sollten Kinder, die hohen Corticosteroiddosen ausgesetzt waren, sorgfältig überwacht und auf das Risiko einer Nebenniereninsuffizienz untersucht werden.

Die Wirkung von Corticosteroiden auf die Geburt ist nicht bekannt.

Katarakte wurden bei Neugeborenen beobachtet, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Corticosteroidlangzeitbehandlung erhielten.

##### Stillzeit

Corticosteroide werden in die Muttermilch ausgeschieden.

In die Muttermilch ausgeschiedene Corticosteroide unterdrücken das Wachstum gestillter Säuglinge und stören die endogene Produktion von Glucocorticoiden. Da Reproduktionsstudien mit Corticosteroiden am Menschen unzureichend sind, sollten Corticoide bei stillenden Müttern nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Behandlung größer als die möglichen Risiken für das Kind beurteilt wird.

Der mögliche Nutzen eines Corticosteroids muss gegen mögliche Nebenwirkungen für Mutter und Embryo oder Fötus abgewogen werden, bevor dieses Arzneimittel an schwangere oder stillende Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter verabreicht wird.

##### Fertilität

Es liegt kein Nachweis dafür vor, dass Corticosteroide die Fertilität beeinträchtigen würden.

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

Die Wirkung von Methylprednisolon auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurde nicht systematisch ausgewertet. Nebenwirkungen wie z. B. Schwindel, Gleichgewichtsstörung, Sehstörungen und Ermüdung sind nach einer Behandlung mit Corticosteroiden möglich. Treten diese auf, sollten Patienten nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Unter normalen Umständen würde eine Methylprednisolontherapie als kurzfristig angesehen werden. Allerdings sollte die Möglichkeit von Nebenwirkungen, die einer Corticosteroidtherapie zuzurechnen sind, erkannt werden, insbesondere dann, wenn eine Hochdosistherapie angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4). Zu solchen Nebenwirkungen zählen:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100 < 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

| <b>Systemorganklasse:</b>                    | <b>Nebenwirkung:</b>  |
|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen      | Häufig: Infektionen<br>Nicht bekannt: Opportunistische Infektionen  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Nicht bekannt: Leukozytose, Thromboembolie,   |
| Erkrankungen des Immunsystems                | Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion mit oder ohne Kreislaufkollaps, Herzstillstand, Bronchospasmus, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie oder Hypertonie.   |
| Endokrine Erkrankungen                       | Häufig: cushingoide Fazies<br>Nicht bekannt: Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Unterdrückung des Wachstums im Säuglingsalter, in der Kindheit und Adoleszenz, Menstruationsstörungen und Amenorrhoe, Hirsutismus, Gewichtszunahme, beeinträchtigte Kohlenhydrattoleranz mit einem erhöhten Bedarf an Antidiabetikatherapie, Manifestationen, negatives Stickstoff- und Calciumgleichgewicht. Gesteigerter Appetit.   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen        | Häufig: Natrium- und Wassereinlagerungen,<br>Nicht bekannt: hypokalämische Alkalose, metabolische Azidose, Kaliumverlust, reduzierte Glucosetoleranz, Bedarf, die Dosierung von Insulin oder oralen Antidiabetika bei Diabetikern zu erhöhen, gesteigerter Appetit, epidurale Lipomatose  |
| Psychiatrische Erkrankungen                  | Häufig: ein breites Spektrum psychiatrischer Reaktionen einschließlich affektiver Störungen (wie reizbar, euphorisch, deprimiert und labile Stimmung, psychische Abhängigkeit und Suizidgedanken)<br>Nicht bekannt: psychotische Reaktionen (einschließlich Manie, Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Verschlimmerung einer Schizophrenie), Verhaltensstörungen, Reizbarkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Krampfanfälle und kognitive Dysfunktion einschließlich Verwirrtheit und Amnesie |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>werden für alle Corticosteroide berichtet. Die Reaktionen sind häufig und können bei Erwachsenen und Kindern auftreten. Bei Erwachsenen beträgt die Häufigkeit schwerer Reaktionen schätzungsweise 5-6 %.</p> <p>Psychologische Auswirkungen wurden beim Absetzen von Corticosteroiden berichtet. Ein erhöhter intrakranieller Druck mit Papillenödem (Pseudotumor cerebri) wurde bei Kindern in der Regel nach Absetzen der Behandlung mit Methylprednisolon berichtet.</p> |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Nicht bekannt: Krampfanfälle, Erhöhung des intrakraniellen Drucks (mit Ödem der optischen Papille [gutartige intrakranielle Hypertension]), Amnesie, kognitive Störungen, Schwindel, Kopfschmerzen  |
| Augenerkrankungen  | Häufig: subkapsuläre Katarakte<br>Nicht bekannt: erhöhter Augeninnendruck, Glaukom, Papillenödem, Exophthalmus, Verdünnen der Hornhaut oder Lederhaut, Exazerbation viraler oder Pilzkrankungen der Augen, Chorioretinopathie, Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)  |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                   | Nicht bekannt: Schwindel.   |
| Herzkrankungen   | Nicht bekannt: Stauungsinsuffizienz bei anfälligen Patienten, Myokardruptur nach einem Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen.   |
| Gefäßerkrankungen  | Häufig: Hypertonie<br>Nicht bekannt: Hypotonie, thrombotische Ereignisse  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Nicht bekannt: anhaltender Schluckauf mit hochdosierten Corticosteroiden.   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Häufig: peptische Ulzera, möglicherweise mit Perforation und Blutungen, Magenblutungen,<br>Nicht bekannt: Dyspepsie, Blähungen, Ösophagus-Ulzera, Ösophagus-Candidiasis, Ösophagitis, Perforation des Darms, akute Pankreatitis. Übelkeit, Erbrechen und schlechter Geschmack im Mund können vor allem mit schneller Verabreichung auftreten.   |
| Leber- und Gallenerkrankungen                              | Nicht bekannt: Erhöhungen der Alanintransaminase (ALT, SGPT) Aspartattransaminase (AST, SGOT) und der alkalischen Phosphatase wurden nach Corticosteroid-13-Behandlung beobachtet. Diese Veränderungen sind in der Regel geringfügig, nicht mit einem klinischen Syndrom verbunden und nach Absetzen reversibel.<br>Hepatitis, Erhöhung von Leberenzymen.   |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes         | Häufig: Hautatrophie, Akne<br>Nicht bekannt: Erythem, Angioödem, Pruritus,  |

|  |   |
|--|---|
|  | Petechien und Ekchymosen, Hautverdünnung, Blutergüsse, Striae, Teleangiektasien, Hirsutismus.   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       | Häufig: Muskelschwäche, verzögertes Wachstum<br>Nicht bekannt: Steroidmyopathie, Osteoporose, Wirbelsäulenfrakturen und Frakturen der langen Röhrenknochen, Arthralgie, avaskuläre Osteonekrose, Sehnenruptur.  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | Nicht bekannt: Sklerodermiebedingte renale Krise*   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Nicht bekannt: unregelmäßige Menstruation   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig: Wundheilungsstörungen<br>Nicht bekannt: Ermüdung, Krankheitsgefühl, ein „Absetzsyndrom“ kann auch auftreten, darunter Fieber, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Rhinitis, Konjunktivitis, schmerzhaft juckende Hautknötchen und Gewichtsverlust.<br>Eine zu schnelle Reduzierung der Corticosteroiddosis nach längerer Behandlung kann zu einer akuten Nebenniereninsuffizienz, Blutdruckabfall und zum Tod führen. |

\* Sklerodermiebedingte renale Krise

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

Berichte über akute Toxizität und Stoffwechselstörungen mit Glucocorticoiden sind selten, kommen jedoch vor. Es liegt kein klinisches Syndrom der akuten Überdosierung mit Methylprednisolone Hikma vor. Eine akute Überdosierung kann möglicherweise zur Verschlimmerung bereits vorhandener Krankheitszuständen wie Ulzerationen des Magen-Darm-Trakts, Störungen des Elektrolythaushalts, Infektionen, Diabetes und Ödemen führen. Wiederholte hohe Dosen Methylprednisolon haben Lebernekrose und eine Erhöhung der Amylase verursacht. Es wurden Bradyarrhythmien, ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand bei der intravenösen Verabreichung hoher Dosen Methylprednisolon beobachtet. Wiederholte häufige Dosen (täglich oder mehrmals pro Woche) über einen längeren Zeitraum können zu einem cushingoiden Zustand führen. Die Möglichkeit einer Nebennierensuppression sollte durch schrittweise Verringerung der Dosisstufen über einen Zeitraum bedacht werden. Im Falle einer Überdosierung ist kein spezifisches Antidot verfügbar; eine Behandlung ist

symptomatisch und supportiv, einschließlich der Stützung der Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Funktion. Bei chronischer Toxizität sollten Flüssigkeiten und Elektrolyte engmaschig überwacht werden. Die Serumspiegel sind klinisch nicht sinnvoll. Methylprednisolon ist dialysierbar.

## **5. DARREICHUNGSFORM**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, ATC-Code: H02AB04

Methylprednisolon ist ein stark entzündungshemmendes Steroid. Es hat eine stärkere entzündungshemmende Wirkung als Prednisolon und eine noch geringere Neigung als Prednisolon, eine Natrium- und Wasserretention zu induzieren. Die entzündungshemmende Aktivität ist mindestens fünfmal so hoch wie die von Hydrocortison.

Methylprednisolon-Natriumsuccinat hat die gleichen metabolischen und entzündungshemmenden Wirkungen wie Methylprednisolon. Bei parenteraler Verabreichung und in äquimolaren Mengen sind die beiden Verbindungen hinsichtlich der biologischen Aktivität gleich. Die relative Wirksamkeit von Methylprednisolon-Natriumsuccinat und Hydrocortison-Natriumsuccinat, wie durch Senkung der Eosinophilenzahl angezeigt, beträgt nach intravenöser Verabreichung mindestens vier zu eins. Dies stimmt gut mit der relativen Wirksamkeit von oralem Methylprednisolon und Hydrocortison überein.

Eine verbesserte Trennung der Glucocorticoid- und Mineralocorticoidwirkung führt zu einer verringerten Inzidenz von Natrium- und Wassereinlagerungen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Methylprednisolon ist linear, unabhängig von der Art der Anwendung.

#### ***Resorption***

Nach einer intravenösen Infusion von Methylprednisolon 30 mg/kg über einen Zeitraum von 20 Minuten oder 1 g über 30 bis 60 Minuten wurden Methylprednisolonspitzenplasmaspiegel von 20 µg/ml erzielt. Methylprednisolonspitzenplasmaspiegel von 42-47 µg/100 ml wurden nach einmaliger IV-Bolus-Injektion von 40 mg an sechs erwachsenen männlichen Probanden berichtet.

Methylprednisolon wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden, vor allem an Globulin und in geringerem Maße an Albumin. Nur ungebundenes Corticosteroid hat eine pharmakologische Wirkung oder wird metabolisiert. Eine Metabolisierung findet hauptsächlich in der Leber und in geringerem Ausmaß in den Nieren statt. Metabolite werden im Urin ausgeschieden.

Methylprednisolonspitzenplasmaspiegel von 33,67 µg/100 ml wurden in zwei Stunden nach einer einmaligen intramuskulären Injektion von 40 mg an 22 erwachsenen männlichen Probanden erzielt. Obwohl mit einer intramuskulären (i.m.) Injektion niedrigere Spitzenwerten als mit einer intravenösen (i.v.) Injektion erzielt werden, bleiben die Plasmaspiegel länger erhalten, so dass das Ausmaß der Resorption von Methylprednisolon äquivalent bei beiden Verabreichungswegen ist.

#### ***Verteilung***

Methylprednisolon wird im gesamten Körper verteilt und durch ein zweiteiliges Kompartimentmodell beschrieben. Sein scheinbares Verteilungsvolumen beträgt ca. 1,4 ml/kg und die Gesamt-Clearance beträgt ca. 5 bis 6 ml/min/kg.

Methylprednisolon kann, wie viele CYP3A4-Substrate, auch ein Substrat für die ATP-Bindungskassette (ABC) Transportprotein P-Glykoprotein sein und beeinflusst die Verteilung im Gewebe und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Methylprednisolon passiert leicht die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem mit Spitzen-CSF-Spiegeln von 5 - 6 % der entsprechenden Plasmaspiegel. Methylprednisolon-Spitzen-CSF-Spiegel traten innerhalb von fünf Minuten bis zu einer Stunde nach intravenöser Verabreichung einer 500-mg-Dosis bei Patienten mit Lupus Zerebritis auf.

Methylprednisolon und sein Natriumsuccinatsalz passiert die Plazentaschranke. Obwohl es keine Daten über den Übergang von Methylprednisolon in die menschliche Muttermilch gibt, ist es in der Muttermilch von Tieren vorhanden.

### ***Biotransformation***

Methylprednisolon, der Natriumsuccinatester von Methylprednisolon wird in vivo schnell und umfassend durch Cholinesterasen in freies Methylprednisolon hydrolysiert. Beim Menschen wird Methylprednisolon in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, die wichtigsten sind 20 $\beta$ -Hydroxymethylprednison und 20  $\alpha$ -Hydroxy-6- $\alpha$ -Methylprednison. Die Metabolisierung in der Leber erfolgt hauptsächlich über CYP3A4. (Eine Liste der Arzneimittelwechselwirkungen auf der Grundlage der durch CYP3A4 vermittelten Metabolisierung siehe Abschnitt 4.5).

### ***Elimination***

Die mittlere Halbwertszeit liegt für das Gesamt-Methylprednisolon im Bereich von 1,8 bis 5,2 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung von Methylprednisolon beträgt beim Menschen etwa 77 %. Die Gesamt-Clearance nach intravenöser oder intramuskulärer Injektion von Methylprednisolon beträgt bei gesunden erwachsenen Probanden ca. 15 - 16 l/Std. Bei erwachsenen Probanden, die 40 mg Methylprednisolon, entweder i.m. oder i.v. erhielten, betrug die renale Clearance 0,61 bis 0,83 l/Std. Die Methylprednisolon-Clearance wird durch die gleichzeitige Gabe von Troleandomycin, Erythromycin, Rifampicin, Antiepileptika und Theophyllin verändert.

Nach intravenöser Verabreichung von radioaktiv markierten 6 $\alpha$ -Methyl-Prednisolon an sechs Krebspatienten wurde 75 % der Gesamtreaktivität nach 96 Stunden im Urin und 9 % nach fünf Tagen in den Fäzes erhalten. Zwanzig Prozent der Gesamtdosis wurde in die Galle ausgeschieden, aber die Zeitspanne wurde nicht aufgezeichnet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Angaben zur Pharmakologie der Sicherheit und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für Mäuse, Ratten, Kaninchen und Hunde bei intravenöser, intraperitonealer, subkutaner, intramuskulärer und peroraler Verabreichung erkennen.

Methylprednisolon ist ein starkes Steroid, dessen pharmakologische Wirkungen mit denen von Glucocorticoiden vergleichbar sind, einschließlich der Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel, Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt, Blutzellen, Lymphgewebe und Eiweißstoffwechsel, die zu einer Verringerung oder Einstellung einer Gewichtszunahme, zu Lymphopenie und Atrophie von Milz, Thymus, Lymphknoten, Nebennierenrinde und Hoden sowie zu Fettleber und zu einer Hyperplasie der Pankreasinselzellen führen können. Eine 30-tägige Studie zur Reversibilität an Ratten, die Methylprednisolon erhalten hatten, zeigte, dass die Vitalfunktionen ca. 1 Monat nach Absetzen des Arzneimittels zum Normalzustand zurückkehrten. Nach einer 52-wöchigen Gabe von Methylprednisolon-Suleptanat an Ratten

kehrten viele Parameter nach einem 9-wöchigen Reversibilitätszeitraum zur Norm zurück. In Studien mit wiederholter Dosierung nachgewiesene Toxizitäten sind diejenigen, die nach einer kontinuierlichen Exposition gegenüber exogenen Corticosteroiden erwartet werden können.

#### Karzinogenität

Es wurden keine Langzeitstudien zur Bewertung der Karzinogenität an Tieren durchgeführt, da der Wirkstoff ausschließlich für die kurzfristige Anwendung bestimmt ist; es wurden keine Anzeichen für eine karzinogene Wirkung nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise auf Karzinogenität bei Corticosteroiden.

#### Mutagenität

Bei einer DNA-Schadenbestimmung mittels der alkalischen Elutionstechnik an V79-Zellen des chinesischen Hamsters ergab sich kein Hinweis für genetische oder chromosomale Mutationen. Methylprednisolon verursachte keine chromosomalen Schäden ohne das hepatische Aktivierungssystem.

#### Reproduktionstoxizität

Es wurden keine teratogenen Wirkungen bei Mäusen oder Ratten in tierexperimentellen Studien zu embryotoxischen Wirkungen von Methylprednisolon mit einer intraperitonealen Tagesdosis von 125 mg/kg/Tag bei Mäusen und 100 mg/kg/Tag bei Ratten nachgewiesen. Bei Ratten war Methylprednisolon teratogen, wenn weniger als 20 mg/kg/Tag subkutan verabreicht wurde. Bei Ratten war Methylprednisolon-Aseponat teratogen, wenn weniger als 1.0 mg/kg/Tag subkutan verabreicht wurde.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Zur Vermeidung von Kompatibilitätsproblemen mit anderen Arzneimitteln sollte Methylprednisolon Hikma getrennt, nur in den in Abschnitt 6.6 genannten Lösungen verabreicht werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Nach Rekonstitution wie empfohlen, sofort verwenden. Jeglichen Rest verwerfen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die in-use Lagerzeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C betragen, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.



#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Typ-I-Glasflasche mit Typ-I Bromobutylgummistopfen und Flip-off-Aluminiumkapsel.

Packungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

##### a) Herstellung der Injektionslösung (Rekonstitution):

Methylprednisolon-Injektionslösung sollte durch Auflösen des Pulvers in einer geeigneten Menge Wasser für Injektionszwecke hergestellt werden, wie in der folgenden Tabelle dargestellt.

| <b>Methylprednisolon<br/>Hikma:</b> | <b>Lösemittelmenge<br/>(WFI):</b> | <b>Endgültige Lösungskonzentration:</b> |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
| 250 mg                              | 4 ml                              | 62,5 mg/ml                              |
| 1000 mg                             | 16 ml                             | 62,5 mg/ml                              |

##### b) Herstellung der Infusionslösung

Zur intravenösen Infusion kann die zunächst hergestellte Lösung mit 5% Dextrose in Wasser zur Injektion, 0,9% Natriumchlorid in Wasser für Injektionszwecke (isotonische Kochsalzlösung) oder 5% Dextrose in isotonischer Kochsalzlösung verdünnt werden. Um Kompatibilitätsprobleme mit anderen Medikamenten zu vermeiden, darf Methylprednisolon nur einzeln und nur in den genannten Lösungen verabreicht werden.

Parenteral verabreichte Arzneimittel sollten vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüft werden.

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

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem  
Portugal

Mitvertrieb:  
Hikma Pharma GmbH

Lochhamer Str. 13  
82152 Martinsried

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Methylprednisolon Hikma 250 mg: 88419.00.00  
Methylprednisolon Hikma 1000 mg: 88420.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

17.01.2014

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2018