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 folgender Erkrankungen angezeigt:

1. Endokrine Erkrankungen
Primäre oder sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Hydrocortison oder Cortison sind die Arzneimittel der Wahl, jedoch können synthetische Analoga in Kombination mit Mineralocorticoiden verwendet werden; bei Kindern ist die zusätzliche Verabreichung von Mineralocorticoiden von besonderer Bedeutung).

Akute Nebennierenrindeninsuffizienz (Hydrocortison oder Cortison sind die Arzneimittel der Wahl; eine Konjugation mit Mineralocorticoiden kann erforderlich sein, insbesondere bei Verwendung ihrer synthetischen Analoga).

Präoperativ und im Falle eines Traumas oder einer schweren Erkrankung, bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz oder wenn die Nebennierenreserve zweifelhaft ist:
- Kongenitale Nebennierenhyperplasie;
- Nicht-suppurative Thyreoiditis;

- Hyperkalziämie in Verbindung mit Krebs.

2. Rheumatische Erkrankungen

Methylprednisolon Hikma wird als adjuvante Therapie zur kurzfristigen Behandlung verwendet, um den Patienten im Falle einer akuten Episode oder Exazerbation der Erkrankung zu entlasten:

- Posttraumatischer Osteoarthritis;
- Osteoarthritis-Synovitis;
- Rheumatoide Arthritis, einschließlich juveniler idiopathischer Arthritis (in bestimmten Fällen kann eine niedrig dosierte Erhaltungstherapie erforderlich sein);
- Akute und subakute Bursitis;
- Epikondylitis;
- Akute unspezifische Tenosynovitis;
- Akute Gichtarthritis;
- Psoriatische Arthritis;
- Spondylitis ankylosans.

3. Kollagen- und Immunkomplexerkrankungen

Während einer Exazerbation oder als Erhaltungstherapie in ausgewählten Fällen von:

- Systemischer Lupus erythematodes (und Lupusnephritis);
- Akute rheumatische Karditis;
- Systemische Dermatomyositis (Polymyositis);
- Polyarthritis nodosa;
- Goodpasture-Syndrom.

4. Hautkrankheiten

- Pemphigus;
- Schwere multiforme Erytheme (Stevens-Johnson-Syndrom);
- Exfoliative Dermatitis;
- Schwere Psoriasis;
- Bullöse herpetiforme Dermatitis;
- Schwere seborrhoische Dermatitis;
- Mycosis fungoides.

5. Allergische Zustände

Kontrolle schwerer oder schwächender allergischer Zustände, die mit konventionellen Therapien nicht behandelt werden können:

- Bronchialasthma;
- Kontaktdermatitis;
- Atopische Dermatitis;
- Serumkrankheit;
- Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel;
- Urtikarielle Reaktionen nach Transfusionen;
- Nicht-infektiöses akutes Larynxödem (Epinephrin ist das Mittel der ersten Wahl).

6. Ophthalmische Erkrankungen

Methylprednisolon Hikma ist angezeigt bei schweren akuten und chronischen allergischen sowie entzündlichen Prozessen der Augen, wie ophthalmischem Herpes zoster, Iritis, Iridozyklitis, Chorioretinitis, Choroiditis und diffuser hinterer Uveitis, Sehnervenentzündung, sympathischer Ophthalmie, Entzündung des vorderen Augenabschnitts, allergischer Konjunktivitis, allergischen marginalen Hornhautgeschwüren und Keratitis.

7. Gastrointestinale Erkrankungen

Zur Bewältigung kritischer Krankheitsphasen bei:

- Colitis ulcerosa;
- Regionale Enteritis.

8. Erkrankungen der Atemwege

Methylprednisolon Hikma ist angezeigt in Fällen von:
- Symptomatischer Sarkoidose;
- Berylliose;
- Fulminanter oder disseminierter Lungentuberkulose (bei gleichzeitiger Anwendung einer geeigneten antituberkulösen Chemotherapie);
- Löffler-Syndrom (mit anderen Mitteln nicht behandelbar);
- Aspirationspneumonitis.

Pneumocystis jirovecii-Pneumonie

Methylprednisolon Hikma ist als Adjuvant bei der Behandlung von Patienten mit erworbenem Immundefizienzsyndrom (AIDS) mit mittelschwerer bis schwerer Pneumonie, die durch *Pneumocystis jirovecii* verursacht wird, von Nutzen, sofern es innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn der Antipneumocystose-Behandlung verabreicht wird.

9. Hämatologische Erkrankungen

Erworbene hämolytische Anämie (Autoimmunerkrankung), idiopathische thrombozytopenische Purpura bei Erwachsenen (nur intravenöse Verabreichung; die intramuskuläre Verabreichung ist kontraindiziert), sekundäre Thrombozytopenie bei Erwachsenen, Erythroblastopenie (Anämie der roten Blutkörperchen), kongenitale hypoplastische Anämie (erythroid).

10. Neoplastische Erkrankungen

Zur palliativen Behandlung von Leukämie und Lymphomen bei Erwachsenen und akuter Leukämie bei Kindern.
- Hyperkalziämie in Verbindung mit Krebs;
- Krebs im Endstadium: zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Krebs im Endstadium:
- Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer neoplastischen Chemotherapie.

11. Ödematöse Zustände

Zur Induktion der Diurese oder Remission der Proteinurie bei nephrotischem Syndrom ohne Urämie, idiopathisch oder aufgrund von Lupus erythematodes.

12. Nervensystem
- Hirnödem aufgrund eines Hirntumors - primär oder metastasiert und/oder in Verbindung mit einer Operation oder Strahlentherapie;
- Akute Exazerbation von Multipler Sklerose;
- Akute vertebro-medulläre Verletzungen. Die Behandlung sollte innerhalb von 8 Stunden nach der Verletzung beginnen.

13. Kardiovaskuläre Störungen

Schock infolge einer Nebennierenrindeninsuffizienz oder konventioneller therapieresistenter Schock bei möglicher Beteiligung einer Nebennierenrindeninsuffizienz (Hydrocortison ist im Allgemeinen das Mittel der Wahl. Wenn eine mineralokortikoide Wirkung unerwünscht ist, wird Methylprednisolon bevorzugt).

14. Hämorrhagischer, traumatischer und chirurgischer Schock

Obwohl keine kontrollierten klinischen Studien (doppelblind, kontrolliert mit Placebo) durchgeführt wurden, zeigen die Ergebnisse in Tierversuchen, dass Methylprednisolon bei hämorrhagischem, traumatischem und chirurgischem Schock, bei denen die konventionelle Therapie (z. B. Flüssigkeitsersatz usw.) nicht anspricht, nützlich sein kann.
Siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ in Bezug auf den septischen Schock.

15. Andere Indikationen
- Tuberkulöse Meningitis mit Subarachnoidalblock oder drohendem Block, bei gleichzeitiger Anwendung mit einer antituberkulösen Chemotherapie.
- Trichinose mit neurologischer oder myokardialer Beteiligung.
- Organtransplantation.
- Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer neoplastischen Chemotherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Methylprednisolon Hikma kann intravenös (i. v.) oder intramuskulär (i. m.) oder durch intravenöse Infusion verabreicht werden- Die bevorzugte Methode für die erste Notfallbehandlung ist die intravenöse Injektion.

Die Dosierung ist variabel und muss individuell angepasst werden, wobei die zu behandelnde Krankheit, ihr Schweregrad und die Reaktion des Patienten während der gesamten Behandlungsdauer zu berücksichtigen sind. In jedem Einzelfall muss kontinuierlich eine Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden.

Die niedrigstmögliche Kortikosteroid-Dosis sollte über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden, um die zu behandelnde Erkrankung zu kontrollieren. Die geeignete Erhaltungsdosis muss durch Verringerung der Anfangsdosis in kleinen Mengen und in angemessenen Zeitabständen ermittelt werden, solange bis die niedrigste Dosierung, die eine angemessene klinische Reaktion aufrechterhält, erreicht ist.

Wenn das Arzneimittel nach einer Langzeittherapie abgesetzt werden soll, muss es schrittweise und nicht abrupt abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der anfänglichen Notfallphase sollte die Verwendung eines länger wirkenden injizierbaren Präparats oder einer oralen Formulierung in Betracht gezogen werden.

Als therapeutisches Adjuvans in lebensbedrohlichen Situationen: 30 mg/kg Succinat-Methylprednisolon-Natrium intravenös über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreichen. Diese Dosis kann alle 4 bis 6 Stunden und bis zu 48 Stunden wiederholt verabreicht werden.

Eine intermittierende intravenöse Verabreichung von 250 mg/Tag oder mehr über einige Tage (in der Regel ≤ 5 Tage) kann in Phasen der Exazerbation und in Situationen, die auf die konventionelle Therapie nicht ansprechen, geeignet sein, wie z. B.: rheumatische Erkrankungen, systemischer Lupus erythematodes, ödematöse Zustände wie Glomerulonephritis oder Lupus nephritis. Bei Multipler Sklerose in Situationen, in denen die konventionelle Therapie nicht anspricht (oder in Exazerbationsphasen), intermittierende Verabreichung von 500 mg/Tag oder 1000 mg/Tag über 3 oder 5 Tage, für mindestens 30 Minuten.

Bei der adjuvanten Therapie anderer Pathologien variiert die Anfangsdosis je nach klinischer Situation zwischen 10 und 500 mg intravenös. Für die kurzfristige Behandlung schwerer akuter Situationen können höhere Dosen erforderlich sein. Anfangsdosen bis zu 250 mg sollten über einen Zeitraum von mindestens 5 Minuten intravenös verabreicht werden; höhere Dosen sollten

über mindestens 30 Minuten verabreicht werden. Nachfolgende Dosen sollten in Abhängigkeit von der Reaktion des Patienten und seiner klinischen Situation in Intervallen intravenös oder als Infusion verabreicht werden.

Zur intravenösen oder intramuskulären Verabreichung des Arzneimittels sollte die Lösung entsprechend den Anweisungen zubereitet werden (siehe Abschnitt 6).

Um Kompatibilitäts- und Stabilitätsprobleme zu vermeiden, wird empfohlen, Methylprednisolonsuccinat getrennt von anderen intravenös zu verabreichenden Substanzen zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.5 und 6.6).

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung kann bei Säuglingen und Kindern reduziert werden, sollte sich aber eher nach dem Schweregrad der Situation und dem Ansprechen auf die Therapie richten als nach dem Alter oder Gewicht des Patienten. Diese sollte nicht weniger als 0,5 mg/kg alle 24 Stunden betragen.

Niereninsuffizienz
Bei Niereninsuffizienz sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Methylprednisolon ist hämodialysefähig.

Leberinsuffizienz
Bei Leberinsuffizienz sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Methylprednisolon ist kontraindiziert:
- bei Patienten mit systemischen Pilzinfektionen.
- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- zur intrathekalen Verabreichung.
- zur epiduralen Verabreichung.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen ist kontraindiziert bei Patienten, die immunsuppressive Kortikosteroide erhalten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunsuppressive Wirkung/Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Corticosteroide können die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen., 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. Pathogene Infektionen einschließlich viraler, bakterieller Organismen, Pilzen, Protozoen oder helminthischer 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 sein, jedoch schwerer werden und manchmal tödlich sein. Mit ansteigenden Dosen an Corticosteroiden erhöht sich das Maß des Auftretens infektiöser Komplikationen.

Personen, die Arzneimittel einnehmen, die das Immunsystem unterdrücken, sind anfälliger für Infektionen als gesunde Personen. So können beispielsweise Windpocken und Masern bei nicht immunen Kindern oder Erwachsenen, die Kortikosteroide anwenden, einen schwereren oder sogar tödlichen Verlauf nehmen.

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. Indizierte 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.

Bei Patienten, die eine Kortikosteroidtherapie erhalten, wurde über das Kaposi-Sarkom berichtet. Das Absetzen von Kortikosteroiden kann zu einer klinischen Remission führen.

Die Beteiligung von Kortikosteroiden bei septischem Schock ist umstritten, wobei in ersten Studien sowohl über positive als auch negative Wirkungen berichtet wurde. In jüngerer Zeit wurde vorgeschlagen, dass zusätzliche Kortikosteroide bei Patienten mit etabliertem septischem Schock, die eine Nebenniereninsuffizienz aufweisen, von Vorteil sein könnten. Es wird jedoch nicht empfohlen, sie routinemäßig bei septischem Schock anzuwenden. Eine systematische Überprüfung der kurzzeitigen, hochdosierten Anwendung von Kortikosteroiden hat dessen Einsatz nicht unterstützt. Meta-Analysen und eine Übersichtsarbeit deuten jedoch darauf hin, dass eine längere Anwendungsdauer (5-11 Tage) von niedrig dosierten Kortikosteroiden die Sterblichkeit verringern können.

Auswirkungen auf das Immunsystem

Allergische Reaktionen können auftreten. Da bei Patienten, die eine Kortikosteroidtherapie erhalten, wenn auch selten, kutane und anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen auftreten, ist es sinnvoll, vor der Verabreichung präventive Maßnahmen zu ergreifen, insbesondere bei Patienten, die in der Vorgeschichte auf andere Arzneimittel allergisch reagiert haben.

Endokrine Wirkungen

Bei Patienten unter Kortikosteroidtherapie, die ungewöhnlichem Stress ausgesetzt sind, ist eine Erhöhung der Dosis schnell wirksamer Kortikosteroide vor, während und nach der belastenden Situation angezeigt.
Pharmakologische Dosen von Kortikosteroiden, die über einen längeren Zeitraum verabreicht werden, können zu einer Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Suppression (sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz) führen. Das Ausmaß und die Dauer der Nebennierenrindeninsuffizienz sind von Patient zu Patient unterschiedlich und hängen von der Dosis, der Häufigkeit, dem Zeitpunkt der Verabreichung und der Dauer der Glukokortikoidtherapie ab. Dieser Effekt kann durch die Anwendung der alternierenden Tagestherapie minimiert werden.

Außerdem kann eine lebensbedrohliche akute Nebenniereninsuffizienz auftreten, wenn Glukokortikoide abrupt abgesetzt werden.

Eine arzneimittelinduzierte Nebennierenrindeninsuffizienz kann durch eine schrittweise Dosisreduktion minimiert werden. Diese Art der relativen Insuffizienz kann noch Monate nach dem Absetzen der Therapie fortbestehen; daher muss in jeder Stresssituation, die während dieses Zeitraums auftritt, die Hormontherapie wieder aufgenommen werden.

Nach abruptem Absetzen von Glukokortikoiden kann auch ein Steroid-„Entzugssyndrom" auftreten, das offensichtlich nicht mit einer Nebenniereninsuffizienz zusammenhängt. Dieses Syndrom umfasst Symptome wie: Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenkschmerzen, Schuppung der Haut, Myalgie, Gewichtsverlust und/oder Hypotonie. Es wird angenommen, dass diese Wirkungen auf eine plötzliche Veränderung der Glukokortikoidkonzentration und nicht auf einen niedrigen Kortikoidspiegel zurückzuführen sind.

Glukokortikoide sollten bei Patienten mit Cushing-Syndrom vermieden werden, da sie das Cushing-Syndrom verursachen oder verschlimmern können.
Eine Verstärkung der Wirkung von Kortikosteroiden wird bei Patienten mit Hypothyreose beobachtet.

Stoffwechsel und Ernährung

Kortikosteroide, einschließlich Methylprednisolon, können den Blutzuckerspiegel erhöhen, einen bereits bestehenden Diabetes verschlimmern und bei Personen, die eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden erhalten, zu Diabetes mellitus führen.

Psychiatrische Wirkungen

Während der Behandlung mit Kortikosteroiden können psychiatrische Veränderungen auftreten, die von Euphorie, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen und schweren Depressionen bis hin zu eindeutig psychotischen Erscheinungen reichen. Wenn emotionale Instabilität oder psychotische Tendenzen vorhanden sind, können sie sich durch die Anwendung von Kortikosteroiden verschlimmern.

Potenziell schwere psychiatrische Nebenwirkungen können bei systemischen Steroiden auftreten. Die Symptome treten im Allgemeinen innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Die meisten Reaktionen verschwinden nach einer Dosisreduzierung oder dem Absetzen des Arzneimittels, obwohl eine spezifische Behandlung erforderlich sein kann. Nach dem Absetzen von Kortikosteroiden wurde über psychologische Auswirkungen berichtet, deren Häufigkeit jedoch unbekannt ist. Patienten/Betreuer sollten darauf hingewiesen werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Patienten psychologische Symptome entwickeln, insbesondere wenn eine depressive Verstimmung oder Selbstmordgedanken vermutet werden. Patienten/Betreuer sollten auf mögliche psychiatrische Störungen, die während oder unmittelbar nach Dosisreduzierung/Absetzung von systemischen Steroiden auftreten können, aufmerksam gemacht werden.

Auswir*kungen auf das Nervensystem*

Kortikosteroide sollten bei Patienten mit Anfallsleiden nur mit Vorsicht angewendet werden.

Kortikosteroide sollten bei Patienten mit Myasthenia gravis mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch die Informationen zur Myopathie im Abschnitt „Auswirkungen auf das Muskel-Skelett-System" weiter unten).

Obwohl kontrollierte klinische Studien gezeigt haben, dass Kortikosteroide bei der schnellen Behebung akuter Exazerbationen der Multiplen Sklerose wirksam sind, beweisen sie nicht, dass

Kortikosteroide den endgültigen Ausgang oder den natürlichen Verlauf der Krankheit beeinflussen. Die Studien zeigen, dass relativ hohe Dosen von Kortikosteroiden erforderlich sind, um eine signifikante Wirkung nachzuweisen (siehe 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

Es wurde über schwerwiegende Ereignisse im Zusammenhang mit intrathekalen/epiduralen Verabreichungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Kortikosteroide anwenden, wurde über Fälle von epiduraler Lipomatose berichtet, im Allgemeinen bei längerer Anwendung hoher Dosen.

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.

Auswirkungen auf das Auge
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 (ZSCR), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden. Die zentrale seröse Chorioretinopathie kann zu einer Netzhautablösung führen.

Eine längere Anwendung von Kortikosteroiden kann zu hinterem subkapsulärem Katarakt und nukleärem Katarakt (insbesondere bei Kindern), Exophthalmus oder erhöhtem Augeninnendruck führen, was zu einem Glaukom mit möglicher Schädigung der Sehnervenführen kann. Bei Patienten, die Glukokortikoide erhalten, kann es zu einer Zunahme von sekundären Augeninfektionen durch Pilze oder Viren kommen.

Kortikosteroide sollten bei Patienten mit okulärem Herpes simplex wegen der möglichen Perforation der Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden.

Eine Kortikosteroidtherapie wurde mit zentraler seröser Chorioretinopathie in Verbindung gebracht, die eine Netzhautablösung verursachen kann.

Kardiale Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Glukokortikoiden auf das kardiovaskuläre System, wie z. B. Dyslipidämie und Hypertonie, können Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren für zusätzliche kardiovaskuläre Wirkungen prädisponieren, wenn hohe Dosen über einen längeren Zeitraum angewendet werden. Deswegen müssen Kortikosteroide bei diesen Patienten mit Bedacht eingesetzt werden, und es muss besonders auf eine Risikomodifikation und eine zusätzliche kardiale Überwachung geachtet werden, falls dies notwendig ist. Niedrige Dosen und eine alternierende Tagestherapie können die Inzidenz von Komplikationen bei der Kortikosteroidtherapie verringern.

Nach rascher intravenöser Verabreichung hoher Dosen von Methylprednisolon-Natriumsuccinat (mehr als 0,5 g über einen Zeitraum von weniger als 10 Minuten verabreicht) wurde über das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und/oder Kreislaufkollaps und/oder Herzstillstand berichtet. Während oder nach der Verabreichung hoher Dosen von Methylprednisolon-Natriumsuccinat wurde über das Auftreten von Bradykardie berichtet, die nicht unbedingt mit der Geschwindigkeit oder der Dauer der Infusion zusammenhängt.

Systemische Kortikosteroide sollten nur mit Vorsicht und nur dann eingesetzt werden, wenn dies bei kongestiver Herzinsuffizienz unbedingt erforderlich ist.

Vaskuläre Wirkungen

Über Fälle von Thrombose, einschließlich venöser Thromboembolien wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Kortikosteroiden berichtet. Daher sollten Kortikosteroide bei Patienten, die eine Prädisposition für thromboembolische Störungen haben oder haben könnten, mit Vorsicht angewendet werden.

Kortikosteroide sollten bei Patienten mit Hypertonie mit Vorsicht angewendet werden.

Gastrointestinale Wirkungen

Hohe Dosen von Kortikosteroiden können eine akute Pankreatitis verursachen.
Es besteht kein breiter Konsens darüber, ob Kortikosteroide „per se“ für während der Therapie entdeckte Magengeschwüre verantwortlich sind; eine Glukokortikoidtherapie kann jedoch die Symptome von Magengeschwüren maskieren, so dass es zu einer Perforation oder Blutung ohne nennenswerte Schmerzen kommen kann. Eine Glukokortikoidtherapie kann eine Peritonitis oder andere Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit Magen-Darm- Problemen, wie Perforation, Obstruktion und Pankreatitis, maskieren. Das Risiko der Entwicklung von Magen-Darm-Geschwüren steigt, wenn Kortikosteroide mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) kombiniert werden.
Kortikosteroide sollten bei unspezifischer Colitis ulcerosa mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn die Wahrscheinlichkeit einer Perforation, eines Abszesses oder einer anderen eitrigen Infektion, einer Divertikulitis, einer kürzlich erfolgten Darmanastomose oder eines aktiven oder latenten Magengeschwürs besteht.

Hepatobiliäre Wirkungen

Arzneimittelbedingte Leberschäden, einschließlich akuter Hepatitis oder Erhöhung der Leberenzyme, können aufgrund einer zyklisch Methylprednisolon-i.v.-Stoßtherapie auftreten (in der Regel bei Anfangsdosis von ≥ 1 g/Tag). Seltene Fälle von Hepatotoxizität wurden berichtet. Die Zeit bis zum Auftreten kann mehrere Wochen oder länger betragen. In den meisten Fallberichten wurde ein Abklingen der unerwünschten Ereignisse nach Absetzen der Behandlung beobachtet. Daher ist eine angemessene Überwachung erforderlich.

Es wurde berichtet, dass unter der Behandlung mit Kortikosteroiden Thrombosen einschließlich venöser Thromboembolien auftreten können. Daher sollten Kortikosteroide bei Patienten, die thromboembolische Erkrankungen haben oder dafür prädisponiert sein könnten, mit Vorsicht angewendet werden.

Auswirkungen auf das Muskel-Skelett-System

Akute Myopathie wurde bei der Anwendung hoher Dosen von Kortikosteroiden berichtet, häufiger bei Patienten mit neuromuskulären Übertragungsstörungen (z. B. Myasthenia gravis) oder bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit Anticholinergika, wie neuromuskulären Blockern (z. B. Pancuronium), erhalten. Diese akute Myopathie ist generalisiert, kann die Atem-

und Augenmuskulatur betreffen und zu Quadriparese führen. Ein Anstieg der Kreatinkinase kann auftreten. Die klinische Besserung oder Erholung nach Absetzen der Kortikosteroide kann Wochen bis Jahre dauern.
Osteoporose ist eine häufige, aber nur selten festgestellte Nebenwirkung im Zusammenhang mit einer Langzeittherapie mit hohen Dosen von Glukokortikoiden.

Nieren- und Harnwegserkrankungen

Bei Patienten mit systemischer Sklerose ist Vorsicht geboten, da unter Kortikosteroiden, einschließlich Methylprednisolon, eine erhöhte Inzidenz von sklerodermiebedingten renalen Krisen beobachtet wurde.

Kortikosteroide sollten bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Ergänzende diagnostische Tests

Mittlere und hohe Dosen von Hydrocortison oder Cortison können einen Anstieg des Blutdrucks, Salz- und Wasserretention und eine erhöhte Kaliumausscheidung verursachen. Diese Wirkungen sind bei synthetischen Derivaten weniger wahrscheinlich, es sei denn, sie werden in hohen Dosen verwendet. Eine salzarme Diät und eine Kaliumsupplementierung können erforderlich sein. Alle Kortikosteroide erhöhen die Calciumausscheidung.

Komplikationen bei Eingriffen im Zusammenhang mit Verletzungen und Vergiftungen

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen und sollte daher nicht zur Behandlung von traumatischen Hirnverletzungen eingesetzt werden. In einer multizentrischen Studie wurde bei Patienten, denen Methylprednisolon-Natriumsuccinat verabreicht wurde, im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Sterblichkeit in der zweiten Woche und sechs Monate nach der Verletzung festgestellt. Ein kausaler Zusammenhang mit Methylprednisolon-Natriumsuccinat wurde nicht festgestellt.

Sonstige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Da die mit Glukokortikoiden verbundenen Reaktionen von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängen, müssen die möglichen Risiken/Nutzen in jedem Einzelfall sowohl hinsichtlich der Dosis als auch der Dauer der Behandlung abgewogen werden. Die Eignung einer täglichen oder intermittierenden Therapie sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Es sollte die niedrigstmögliche Dosis von Kortikosteroiden verabreicht werden, um die zu behandelnde Krankheit zu kontrollieren, und wenn eine Dosisreduzierung möglich ist, sollte diese schrittweise erfolgen.

Im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung wurde bei Patienten mit malignem Neoplasien, einschließlich hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren, nach der Anwendung von systemischen Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln über ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie Patienten mit Tumoren mit hoher Proliferationsrate, hoher Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber zytotoxischen Arzneimitteln, müssen engmaschig überwacht werden und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale Antirheumatika sollten mit Vorsicht angewendet werden, wenn sie in Kombination mit Kortikosteroiden verabreicht werden.

Nach der Anwendung von systemischen Kortikosteroiden wurde über eine 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.

Es ist zu erwarten, dass die Behandlung in Kombination mit CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, das Risiko systemischer Nebenwirkungen erhöht. Diese Kombination muss vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen; in diesem Fall sollten die Patienten hinsichtlich dieser Wirkungen überwacht werden.

Kinder und Jugendliche
Das Wachstum und die Entwicklung von Säuglingen und Kindern sollte bei längerer Kortikosteroidtherapie sorgfältig überwacht werden. Bei Kindern, die über einen langen Zeitraum täglich mit geteilten Dosen von Glukokortikoiden behandelt werden, kann es zu einer Wachstumshemmung kommen. Diese Therapie sollte nur in dringenden Situationen angewendet werden. Eine alternierende Tagestherapie verhindert oder minimiert in der Regel diese Nebenwirkung.

Bei Säuglingen und Kindern, die eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden erhalten, besteht ein besonderes Risiko für einen Anstieg des intrakraniellen Drucks.

Hohe Dosen von Kortikosteroiden können bei Kindern zu Pankreatitis führen.

Nach der Anwendung von Methylprednisolon bei Frühgeborene kann sich eine hypertrophe Kardiomyopathie entwickeln.
Daher sollte eine angemessene diagnostische Bewertung und Überwachung der Herzfunktion und -struktur durchgeführt werden.
Sonstige Informationen

Natrium
Methylprednisolon Hikma 250 mg enthält 26,58 mg Natrium pro 250 mg. Dies entspricht 1,33 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.
Methylprednisolon Hikma 1000 mg enthält 167,59 mg Natrium pro 1000 mg. Dies entspricht 8,38 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Methylprednisolon ist ein Enzymsubstrat von Cytochrom P450 (CYP) und wird hauptsächlich durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Das CYP3A4-Enzym ist das dominante Enzym der CYP-Unterfamilie, das in der Leber von erwachsenen Personen am häufigsten vorkommt. Dieses Enzym katalysiert die 6β-Steroid-Hydroxylierung von Steroiden, den wesentlichen Phase-I-Stoffwechselschritt für endogene und synthetische Kortikosteroide. Viele andere Verbindungen sind ebenfalls CYP3A4-Substrate, von denen einige (wie auch andere Arzneimittel) nachweislich den Metabolismus von Glukokortikoiden durch Induktion (positive Regulation) oder Hemmung des CYP3A4-Enzyms verändern.

CYP3A4-Inhibitoren - Arzneimittel, die die CYP3A4-Aktivität hemmen, verringern im Allgemeinen die hepatische Clearance und erhöhen die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate, wie Methylprednisolon. Bei Vorhandensein eines CYP3A4-Inhibitors muss die Methylprednisolon-Dosis möglicherweise angepasst werden, um eine Toxizität durch dieses Steroid zu vermeiden.

CYP3A4-Induktoren - Arzneimittel, die die CYP3A4-Aktivität induzieren, erhöhen im Allgemeinen die hepatische Clearance, was zu einer verringerten Plasmakonzentration von

Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind, führt. Die gleichzeitige Verabreichung kann eine Erhöhung der Methylprednisolon-Dosis erfordern, um das gewünschte Ergebnis zu erzielen.

CYP3A4-Substrate - bei Vorhandensein eines anderen CYP3A4-Substrats kann die hepatische Clearance von Methylprednisolon beeinträchtigt sein, was entsprechende Dosisanpassungen erfordert. Es ist möglich, dass unerwünschte Ereignisse, die mit der Anwendung jedes einzelnen Arzneimittels verbunden sind, mit größerer Wahrscheinlichkeit bei gleichzeitiger Verabreichung auftreten.

Nicht durch CYP3A4 vermittelte Wirkungen - andere Wechselwirkungen und Wirkungen, die mit Methylprednisolon auftreten können, sind in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1 enthält eine Auflistung und Beschreibung von pharmakologischen Wirkungen oder Wechselwirkungen mit Methylprednisolon, die häufiger auftreten und/oder klinisch bedeutsam sind.

Tabelle 1. Wichtige Wirkungen/Wechselwirkungen von Arzneimitteln oder Substanzen mit Methylprednisolon

Arzneimittelklasse Wirkstoff oder Substanz	Wechselwirkung/Wirkung
Antibakteriell - Isoniazid	CYP3A4-Inhibitor. Methylprednisolon kann auch die Acetylierungs- und Eliminierungsrate von Isoniazid erhöhen.
Antibiotikum, Antituberkulotikum - Rifampicin	CYP3A4-Induktor
Antikoagulanzien (oral)	Die Wirkung von Methylprednisolon auf orale Antikoagulanzien ist unterschiedlich. Es wurde über Fälle berichtet, in denen die Wirkung von Antikoagulanzien bei gleichzeitiger Verabreichung von Kortikosteroiden verstärkt oder vermindert wurde. Daher müssen die Gerinnungsparameter überwacht werden, um die gewünschte Antikoagulanzienwirkung zu erhalten.
Antikonvulsiva - Carbamazepin	CYP3A4-Induktor (und Substrat)
Antikonvulsiva - Phenobarbital - Phenytoin	CYP3A4-Induktor
Anticholinergika - Neuromuskuläre Blocker	Kortikosteroide können die Wirkung von Anticholinergika beeinflussen. 1 - Bei gleichzeitiger Anwendung von hohen Dosen von Kortikosteroiden und Anticholinergika, wie z. B. neuromuskulären Blockern, wurde über eine akute Myopathie berichtet (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Auswirkungen auf das Muskel-Skelett-System). 2 - Bei Patienten, die Kortikosteroide einnehmen, wurde über eine Antagonisierung der neuromuskulär blockierenden Wirkung von Pancuronium und Vecuronium berichtet. Diese Wechselwirkung ist bei allen kompetitiven neuromuskulären Blockern zu erwarten.

Cholinesterase-Hemmer	Steroide können die Wirkung von Cholinesterase-Inhibitoren bei Myasthenia gravis verringern.
Antidiabetika	Da Kortikosteroide die Blutzuckerkonzentration erhöhen können, kann eine Dosisanpassung von Antidiabetika erforderlich sein.
Antimimetika - Aprepitant - Fosaprepitant	CYP3A4-Inhibitor (und Substrat)
Antimykotika - Itraconazol - Ketoconazol	CYP3A4-Inhibitor (und Substrat)
Antivirale Mittel - HIV-Proteaseinhibitoren	CYP3A4-Inhibitor (und Substrat) 1 - Proteasehemmer wie Indinavir und Ritonavir können die Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden erhöhen. 2 - Kortikosteroide können den Metabolismus von HIV-Proteaseinhibitoren induzieren, was zu reduzierten Plasmakonzentrationen führt.
Pharmakokinetische Verstärker - Cobicistat	CYP3A4-Inhibitor
Aromatase-Hemmer - Aminoglutethimid	Die durch Aminoglutethimid hervorgerufene Nebennieresuppression kann die durch eine längere Behandlung mit Glukokortikoiden verursachten endokrinen Veränderungen verstärken
Calciumkanal-Blocker - Diltiazem	CYP3A4-Inhibitor (und Substrat)
Kontrazeptiva (oral) - Ethinylestradiol/Norethindron	CYP3A4-Inhibitor (und Substrat)
Grapefuitsaft	CYP3A4-Inhibitor
Immunsuppressiva - Cyclosporin	CYP3A4-Inhibitor (und Substrat) 1) Bei gleichzeitiger Anwendung von Cyclosporin und Methylprednisolon kommt es zu einer gegenseitigen Hemmung des Stoffwechsels, wodurch sich die Plasmakonzentration eines oder beider Arzneimittel erhöhen kann. Daher ist es möglich, dass unerwünschte Ereignisse, die mit der Anwendung jedes einzelnen Arzneimittels verbunden sind, mit größerer Wahrscheinlichkeit bei gleichzeitiger Anwendung auftreten. 2) Bei gleichzeitiger Anwendung von Methylprednisolon und Cyclosporin wurde über Krampfanfälle berichtet.
Immunsuppressiva - Cyclophosphamid - Tacrolimus	CYP3A4-Substrat
Makrolid-Antibakterielle Mittel - Clarithromycin - Erythromycin	CYP3A4-Inhibitor (und Substrat)
Makrolid-Antibakterielle Mittel - Troleandomycin	CYP3A4-Inhibitor
NSAR - Hohe Dosen von Acetylsalicylsäure	1) Bei gleichzeitiger Verabreichung von Kortikosteroiden und NSAR kann es vermehrt zu gastrointestinalen Blutungen und Ulzerationen kommen.

	2) Methylprednisolon kann die Clearance hoher Dosen von Acetylsalicylsäure erhöhen, was zu verringerten Salicylat-Serumspiegeln führen kann. Das Absetzen der Behandlung mit Methylprednisolon kann zu einer erhöhten Serumkonzentration von Salicylaten führen, was ein erhöhtes Risiko einer Salicylat-Toxizität zur Folge haben kann.
Kaliumsparende Mittel	Wenn Kortikosteroide gleichzeitig mit kaliumsparenden Mitteln (z. B. Diuretika) verabreicht werden, sollten die Patienten hinsichtlich der Entwicklung einer Hypokaliämie sorgfältig beobachtet werden. Ein erhöhtes Risiko für eine Hypokaliämie besteht auch bei der gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden mit Amphotericin B, Xanthinen oder Beta2-Agonisten.

Inkompatibilitäten
Um Kompatibilitäts- und Stabilitätsprobleme zu vermeiden, wird empfohlen, Methylprednisolon-Natriumsuccinat getrennt von anderen intravenös zu verabreichenden Substanzen zu verabreichen. Zu den physikalisch inkompatiblen Substanzen in Lösung mit Methylprednisolon-Natriumsuccinat gehören unter anderem: Natriumallopurinol, Doxapramhydrochlorid, Tigecyclin, Diltiazemhydrochlorid, Calciumgluconat, Calciumbromid, Vecuronium, Rocuroniumbromid, Cisatracuriumbesylat, Glycopyrrolat und Propofol (siehe Abschnitt 6.2 für weitere Informationen).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität
Bei Ratten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, wurde eine verminderte Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Schwangerschaft
Tierstudien haben gezeigt, dass die Verabreichung hoher Kortikosteroiddosen an trächtige Weibchen zu Fehlbildungen des Fötus führen kann. Allerdings scheinen Kortikosteroide bei der Verabreichung an schwangere Frauen keine angeborenen Fehlbildungen zu verursachen. Da keine ausreichenden Reproduktionsstudien am Menschen mit Methylprednisolon durchgeführt wurden, sollte dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Mutter und Fötus angewendet werden.

Einige Kortikosteroide passieren leicht die Plazenta. In einer retrospektiven Studie wurde bei Säuglingen, deren Mütter Kortikosteroide eingenommen hatten, eine erhöhte Häufigkeit von niedrigem Geburtsgewicht beobachtet. Obwohl eine neonatale Nebenniereninsuffizienz bei Säuglingen, die in utero Kortikosteroiden ausgesetzt waren, selten ist, sollten Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft beträchtlichen Kortikosteroiddosen ausgesetzt waren, sorgfältig überwacht und auf Anzeichen einer Nebenniereninsuffizienz untersucht werden.

Die Auswirkungen von Kortikosteroiden auf Geburt und Wehen sind nicht bekannt.

Bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden erhalten haben, wurde Katarakt beobachtet.

Stillzeit
Kortikosteroide gehen in die Muttermilch über.

In die Muttermilch ausgeschiedene Kortikosteroide können das Wachstum des gestillten Säuglings hemmen und die endogene Produktion von Glukokortikoiden stören. Dieses Arzneimittel sollte bei stillenden Müttern nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Mutter und Neugeborenes angewendet werden.

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

Die Wirkung von Korticosteroiden 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

Über folgende unerwünschte Wirkungen wurde bei den folgenden kontraindizierten Verabreichungmethoden - intrathekal/epidural - berichtet: Arachnoiditis, gastrointestinale Störungen, Funktions-/Blasenstörungen, Kopfschmerzen, Meningitis, Paraparese/Paraplegie, Krampfanfälle, Empfindungsstörungen.

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit aufgelistet, wobei folgende Kategorien zugrunde gelegt wurden:
Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); Sehr selten (< 1/10 000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen (einschließlich erhöhter Anfälligkeit und Schwere von Infektionen mit Unterdrückung der klinischen Symptome und Anzeichen)
	Nicht bekannt	Opportunistische Infektionen Peritonitis*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Leukozytose
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel (anaphylaktische Reaktion und anaphylaktoide Reaktion)
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Cushing-Syndrom (Cushingoid)
	Nicht bekannt	Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Steroidentzugssyndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Natrium- and Wasserretention
	Nicht bekannt	Metabolische Azidose, verminderte Glukosetoleranz, hypokaliämische Alkalose, Dyslipidämie, erhöhter Insulinbedarf (oder orale Hypoglykämie bei Diabetikern), gesteigerter Appetit (der zu einer Gewichtszunahme führen kann), epidurale Lipomatose
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Ein breites Spektrum psychiatrischer Reaktionen, einschließlich affektiver

		Störungen (wie Reizbarkeit, Euphorie, depressive und labile Stimmung, Abhängigkeit und Selbstmordgedanken). Die folgenden Ereignisse traten bei Kindern häufiger auf: Stimmungsschwankungen, abnormales Verhalten, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit
	Nicht bekannt	Affektive Störungen (einschließlich Affektlabilität, Abhängigkeit, Selbstmordgedanken), psychotische Störungen (einschließlich Manie, Delirium, Halluzinationen und Schizophrenie [Verschlimmerung]), Verwirrtheitszustände, psychische Störungen, Angstzustände, Persönlichkeitsveränderungen, Stimmungsschwankungen, abnormales Verhalten, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Erhöhung des intrakraniellen Drucks (mit optischem Papillenödem [benigne intrakranielle Hypertension]), Krampfanfälle, Amnesie, kognitive Störungen, Schwindel, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Häufig	Katarakte
	Nicht bekannt	Exophthalmus, Glaukom, Chorioretinopathie, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt	Schwindel
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Herzinsuffizienz (bei anfälligen Patienten) Herzrhythmusstörungen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
	Nicht bekannt	Thrombose, Hypotonie, thrombotische Ereignisse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Lungenembolie, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Magengeschwür (mit möglicher Perforation des Magengeschwürs und Magengeschwürblutung)
	Nicht bekannt	Magenblutung, Darmperforation, Pankreatitis, ulzerative Ösophagitis, Ösophagitis, Bauchschmerzen, abdominale Distension, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis, Anstieg der Leberenzyme
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ekchymosen, Hautatrophie (dünne, brüchige Haut); Akne
	Nicht bekannt	Angioödem, Petechien, Hautstreifen, Hypopigmentierung der Haut, Hirsutismus, Hautausschlag, Erythem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Wachstumshemmung; Muskelschwäche, Osteoporose
	Nicht bekannt	Osteonekrose, pathologische Frakturen, Muskelatrophie, Myopathie, neuropathische Arthropathie, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	unregelmäßige Menstruation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Periphere Ödeme, gestörte Wundheilung
	Nicht bekannt	Reaktion an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	verminderter Kaliumgehalt im Blut
	Nicht bekannt	Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhter Augeninnendruck, verminderte Kohlenhydrat-Toleranz, erhöhter Calciumgehalt im Urin, Unterdrückung der Reaktion auf Hauttests, erhöhter Harnstoff im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Nicht bekannt	Sehnenriss (insbesondere der Achillessehne), Wirbelsäulenkompressionsfraktur

*Die Peritonitis kann das erste Anzeichen oder Symptom einer Magen-Darm-Erkrankung wie Perforation, Obstruktion oder Pankreatitis sein (siehe Abschnitt 4.4).

Was die Fruchtbarkeit betrifft, so sind die vorhandenen Daten über Tiere unzureichend.

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, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein klinisches Symptom einer akuten Überdosierung mit Kortikosteroiden. Berichte über akute Toxizität und/oder Tod nach Kortikosteroid-Überdosierung sind selten.
Im Falle einer Überdosierung steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung; die Behandlung erfolgt unterstützend und symptomatisch, Methylprednisolon ist dialysierbar.

5. DARREICHUNGSFORM

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Methylprednisolon ist ein starkes entzündungshemmendes Steroid, das eine stärkere entzündungshemmende Wirkung als Prednisolon hat und noch weniger als Prednisolon dazu neigt, eine Natrium- und Wasserretention zu verursachen.
Methylprednisolon-Natriumsuccinat hat die gleichen metabolischen und entzündungshemmenden Eigenschaften wie Methylprednisolon. Wenn sie parenteral und in äquimolaren Mengen verabreicht werden, haben die beiden Arzneimittel eine gleichwertige biologische Aktivität. Die relative Wirksamkeit von Methylprednisolon-Natriumsuccinat und Hydrocortison-Natriumsuccinat, die sich in einer Abnahme der Eosinophilenzahl nach intravenöser Verabreichung zeigt, beträgt mindestens vier zu eins. Dies steht im Einklang mit der relativen Wirksamkeit der oralen Formulierungen von Methylprednisolon und Hydrocortison.

Methylprednisolon-Natriumsuccinat wurde bei akuten Rückenmarksverletzungen in zwei randomisierten, doppelblinden und vergleichenden Studien untersucht: „National Acute Spinal Cord Injury Studies“ (NASCIS 2 und 3). Die Wirkung einer hohen Dosis Methylprednisolon-Natriumsuccinat, die zunächst in einer Bolusdosis von 30 mg/kg intravenös über 15 Minuten verabreicht wurde und 45 Minuten später durch eine kontinuierliche Infusion von 5,4 mg/kg/Stunde über 24 Stunden ergänzt wurde, war signifikant für die neurologische Erholung, wenn sie den Patienten bis zu 8 Stunden nach der Verletzung verabreicht wurde (NASCIS 2), und die motorische Erholung war größer bei Patienten, die zwischen 3 Stunden und bis zu 8 Stunden nach der Verletzung begannen und die 48 Stunden lang mit dem gleichen Schema behandelt wurden (NASCIS 3).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption
Nach intramuskulärer Verabreichung von 40 mg Methylprednisolon-Natriumsuccinat an 14 gesunde erwachsene männliche Freiwillige betrug die mittlere Spitzenkonzentration nach einer Stunde 454 ng/ml. Nach 12 Stunden sank die Plasmakonzentration von Methylprednisolon auf 31,9 ng/ml. Achtzehn Stunden nach der Verabreichung wurde kein Methylprednisolon mehr nachgewiesen. Ausgehend von der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) entsprach die durch intramuskuläre Verabreichung absorbierte Arzneimittelmenge derjenigen bei intravenöser Verabreichung bei gleicher Dosis.

Die Ergebnisse einer Studie zeigen, dass Methylprednisolon-Natriumsuccinat-Ester bei jeder Verabreichungsmethode schnell und umfassend in den aktiven Metaboliten von Methylprednisolon umgewandelt wird. Das Ausmaß der Resorption von freiem Methylprednisolon nach intravenöser und intramuskulärer Verabreichung ist gleichwertig und deutlich besser als nach der Verabreichung von oraler Methylprednisolon-Lösung oder Tabletten. Nachdem das Ausmaß der Resorption von Methylprednisolon nach intravenöser oder intravenöser Verabreichung äquivalent war, unabhängig von der Menge des Hemisuccinatesters, die nach intravenöser Verabreichung in den Blutkreislauf gelangte, scheint der Ester nach intravenöser Verabreichung im Gewebe umgewandelt zu werden, wobei Methylprednisolon anschließend in seiner freien Form resorbiert wird.

Verteilung
Methylprednisolon ist im Gewebe weit verbreitet, überwindet die Blut-Hirn-Schranke und geht in die Muttermilch über. Sein scheinbares Verteilungsvolumen beträgt etwa 1,4 ml/kg. Die Plasmaproteinbindung von Methylprednisolon beim Menschen beträgt etwa 77 %.

Biotransformation

Beim Menschen wird Methylprednisolon in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, die wichtigsten sind 20α -Hydroxymethylprednisolon und 20β -Hydroxy-6-Methylprednisolon. 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 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Methylpredinosolon kann wie viele CYP3A4-Substrate auch ein Substrat für das ATP-bindende Kassetten-Transportprotein (ABC-Transportprotein) p-Glykoprotein sein, was die Gewebeverteilung und die Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beeinflusst.

Elimination
Die mittlere Halbwertszeit liegt für das Gesamt-Methylprednisolon im Bereich von 1,8 bis 5,2 Stunden. Die Gesamt-Clearance beträgt etwa 5 bis 6 ml/min/kg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Studien mit Methylprednisolon bei wiederholter Verabreichung beobachteten Toxizitäten entsprachen den Wirkungen , die bei fortgesetzter Exposition gegenüber exogenen Kortikosteroiden zu erwarten sind.

Es wurden keine Studien mit Methylprednisolon zur Genotoxizität oder Karzinogenität durchgeführt. Die Ergebnisse von Tests, die mit strukturell ähnlichen Substanzen durchgeführt wurden, deuten nicht auf ein Genotoxizität-Risiko hin.

Kortikosteroide haben sich bei vielen Tierarten als teratogen erwiesen, wenn sie in Dosen verabreicht werden, die der humanen Dosis entsprechen. In Studien zur Reproduktionstoxizität hat sich gezeigt, dass Glukokortikoide wie Methylprednisolon das Auftreten von Fehlbildungen (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen), embryofötaler Letalität (z. B. erhöhte Resorption) und intrauteriner Wachstumsverzögerung erhöhen. Außerdem haben Glukokortikoide unerwünschte Wirkungen auf die männliche und weibliche Fruchtbarkeit gezeigt.

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 25ºC 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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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.

Methylprednisolon Hikma:	**Lösemittelmenge (WFI):**	**Endgültige Lösungskonzentration:**
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 Arzneimitteln 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.

Anweisungen zum Einsetzen der Nadel auf den Gummistopfen:

Um die Wahrscheinlichkeit einer Fragmentierung des Gummistopfens zu verringern, wird in Übereinstimmung mit dem Europäischen Arzneibuch empfohlen, für die Rekonstitution des

Produkts eine Nadel mit einem Außendurchmesser von 0,8 mm (entspricht einer 21G) zu verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

Februar 2025