

Fachinformation
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Metypred® 125 mg GALEN Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Metypred® 250 mg GALEN Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Metypred® forte 1000 mg GALEN Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Metypred 125 mg GALEN:

1 Flasche mit Pulver enthält 165,7 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat Natriumsalz, entsprechend 125 mg Methylprednisolon.

Metypred 250 mg GALEN:

1 Flasche mit Pulver enthält 331,5 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat Natriumsalz, entsprechend 250 mg Methylprednisolon.

Metypred forte 1000 mg GALEN:

1 Flasche mit Pulver enthält 1325,9 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat Natriumsalz, entsprechend 1000 mg Methylprednisolon.

Sonstige(r) Bestandteil(e):

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Weißes bis fast weißes Pulver und klares Lösungsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (Dosierungsschemata DS: 1 bis 7; s. Abschnitt 4.2 Dosierung):

- Rheumatologie:
 - aktive Phasen von Systemvaskulitiden (DS: 3, 6):
 - Panarteriitis nodosa (bei positiver Hepatitis-B-Serologie Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt)
 - Riesenzellarteriitis, Polymyalgia rheumatica

- Arteriitis temporalis (bei akutem Visusverlust initial hochdosierte intravenöse Stoßtherapie mit Glucocorticoiden und Dauertherapie unter Kontrolle der BSG)
- aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen (DS: 2, 6): systemischer Lupus erythematodes, Polymyositis/Polychondritis chronica atrophicans, Mischkollagenosen
- aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen, z.B. schnell destruierend verlaufende Form und/oder extraartikuläre Manifestationen (DS: 3, 5)
- andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können (DS: 3, 5, 6):
 - Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität)
 - reaktive Arthritiden
 - Arthritis bei Sarkoidose
 - Karditis bei rheumatischem Fieber, bei schweren Fällen über 2-3 Monate
- juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: 3, 6)

Die hochdosierte intravenöse Corticoidtherapie ist nur für die initiale Stoßtherapie (3-6 Tage) vorgesehen. Grundsätzlich sollte eine parenterale Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen nur durchgeführt werden, wenn Gründe gegen eine orale Behandlung mit einem Corticoid sprechen.

- Pneumologie (DS: 7):
 - Asthma bronchiale, gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren
 - akute Exacerbation einer COPD, empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen
 - interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis, Lungenfibrose, zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte)
 - Prophylaxe des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen
- Erkrankungen der oberen Luftwege (DS: 4, 5):
 - schwere Verlaufsformen von Pollinosis und Rhinitis allergica, nach Versagen intranasal verabreichter Glucocorticoide
 - akute Kehlkopf- und Luftröhrenstenosen: Quincke-Ödem, obstruktive Laryngitis subglottica (Pseudo-Krupp)
- Dermatologie:

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

 - allergische, pseudoallergische und infektallergische Erkrankungen: z.B. akute Urtikaria, mit Quincke-Symptomatik
 - bullöse Dermatosen: z.B. Pemphigus vulgaris, benignes Schleimhautpemphigoid
 - Schwangerschaftsdermatosen (s.a. unter "Schwangerschaft" und "Stillzeit"): z.B. Impetigo herpetiformis
 - Erythrodermien
 - andere schwere Erkrankungen: z.B. Epidermolysis bullosa hereditaria
- Neurologie (DS: 3, 6):
 - Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin), chronisches Guillain-Barré-Syndrom, Tolosa-Hunt-Syndrom, Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie, BNS-Krämpfe.
 - kurzfristige Behandlung von akuten Schüben bei Multipler Sklerose. Metypred kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression.

- Infektologie (DS: 4):
 - toxische Zustände im Rahmen schwerer Infektionskrankheiten (z.B. Tuberkulose, Typhus) nur neben entsprechender spezifischer Behandlung der Infektionskrankheit.
- Augenkrankheiten (DS: 4, 5):
Erkrankungen der Augen, die aufgrund ihres Schweregrades einer hochdosierten Injektionstherapie bedürfen:
 - Erkrankungen des Sehnerven (Optikusneuropathie z.B. anteriore ischämische Optikusneuropathie, Neuritis nervi optici)
 - endokrine Orbitopathie
- Schockzustände:
 - anaphylaktischer Schock *nach vorangegangener Behandlung mit Epinephrin*
- Abstoßungserscheinungen nach Transplantationen:
 - Abstoßungsgefahr nach erfolgter Organverpflanzung (DS: 2)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von Methylprednisolon ist als unspezifische Therapiemaßnahme stets der Art und Schwere der Indikation anzupassen. Einer hochdosierten Kurzzeittherapie (pulse therapy) bei akuten und schweren Krankheitsbildern stehen kombinierte Kurz-Langzeittherapien mit hohen Initialdosen und niedrigeren Erhaltungsdosen gegenüber.

Pharmakotherapie

Die folgenden Tabellen geben unter Verweis auf die aktuelle Fachliteratur eine Übersicht über die allgemeinen Dosierungsrichtlinien:

Dosisschemata DS	Methylprednisolon i.v.
Kurzzeittherapie	
DS 1	2.000 mg bis 3.000 mg; Wiederholung nach 4 Stunden
DS 2	1.000 mg 3 mal am 1. Tag 1.000 mg 2 mal am 2. Tag 1.000 mg 1 mal am 3. Tag 1.000 mg 1 mal am 4. Tag. Fortsetzung der oralen immunsuppressiven Dauertherapie
DS 3	500 – 1.000 mg am 1., 2. und 3. Tag; Wiederholung des Pulses nach 1 Monat Hinweis: Applikation jeweils morgens in 500 ml 5%iger Glukose- oder 0,9%iger NaCl-Lösung (keine Lävuloselösung wegen der nicht seltenen Fruktoseintoleranz) innerhalb 15 – 30 min als i.v. Infusion. Durchführung nur in der Klinik; Überwachung des Patienten während 24 Stunden erforderlich. Nächster Puls nach 4 Wochen, 1 bis 3 (bis 6) Puls-Wiederholungen möglich. Bei Patienten, die durch vorausgehende Corticoidtherapie eine Störung des adrenalen Regelkreises erlitten haben, muss selbstverständlich während des Intervalls substituiert werden. Dosis

	z.B. etwa 20 mg/die Hydrocortison. Bei sehr exsudativen Prozessen, insbesondere bei exsudativen Gelenkveränderungen, ist in den Intervallen eine niedrigdosierte Pharmakotherapie mit Corticoiden nötig. Kurzfristige Behandlung akuter Schübe bei Multipler Sklerose 1000 mg pro Tag an 3 bis maximal 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Behandlung sollte möglichst innerhalb von 3 bis 5 Tagen nach Beginn der klinischen Symptomatik begonnen und unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Blutdruck, Blutzucker und Serumelektrolyte sind engmaschig zu kontrollieren. Die Applikation sollte morgens erfolgen, da so Schlafstörungen seltener auftreten. Im Anschluss an die intravenöse Therapie kann ein orales Ausschleichen über 14 Tage mit initial 80 mg p.o. Methylprednisolon oder Äquivalent optional erfolgen. Hinweis: Es wird empfohlen, die allererste Gabe aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils in einer Klinik zu verabreichen.
DS 4	Initial 500 mg, dann Fortsetzung mit 25 – 50 mg in 4 – 6stündigen Intervallen über 1 bis 3 Tage.
DS 5	250 mg Einmalpuls; Wiederholung nach Bedarf
Langzeittherapie	
DS 6	Initial 125 mg bis 250 mg
DS 7	Initial 125 mg bis 250 mg, dann 4-6-stündlich 25 – 50 mg i.v.

Bei Kindern sollte die Behandlung in möglichst niedriger Dosierung erfolgen. In besonderen Fällen (z.B. BNS-Krämpfe), kann von dieser Empfehlung abgewichen werden.

Nach Eintritt der erwünschten Wirkung und in Abhängigkeit von der Grunderkrankung wird mit der Dosisreduktion begonnen.

Hohe und höchste Dosen, die über wenige Tage gegeben wurden, können in Abhängigkeit von der Grunderkrankung und dem Behandlungserfolg ohne Ausschleichen abgesetzt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels:

Anweisungen zur Rekonstitution und zum Verdünnen des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN kann i.v. injiziert oder infundiert werden. Die intramuskuläre Gabe sollte nur ausnahmsweise erfolgen, wenn kein intravenöser Zugang vorhanden ist.

Die Dauer der Anwendung von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN richtet sich nach der Art der Grunderkrankung sowie dem Krankheitsverlauf und beträgt üblicherweise nur wenige Tage.

Sobald ein befriedigendes Behandlungsergebnis erreicht ist, wird die Dosis reduziert oder die Anwendung beendet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Methylprednisolon oder einen der sonstigen Bestandteile.
- außer der allergischen Reaktion gibt es bei kurzfristiger Anwendung von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN in akut lebensbedrohlichen Krankheitssituationen sonst keine Gegenanzeigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Eine Therapie mit Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher antiinfektöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

- akuten Virusinfektionen (z.B. Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- akuten und chronischen bakteriellen Infektionen
- HBsAg-positiver chronisch-aktiver Hepatitis
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen
- systemischen Mykosen und Parasitosen (z.B. Amöben und Nematoden)
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- bei Tuberkulose in der Anamnese: cave Reaktivierung - Anwendung nur unter Einnahme von Tuberkulostatika

Zusätzlich sollte eine Therapie mit Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei

- Magen-Darm-Ulzera
- schwer einstellbarer Hypertonie und/oder schwerer Herzinsuffizienz
- schwererem Diabetes mellitus
- Osteoporose
- psychischen Erkrankungen (auch anamnestisch)
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Hornhautulcerationen und Hornhautverletzungen

Wegen der Gefahr einer Darmperforation mit Peritonitis darf Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, mit Abszessen oder eitrigen Entzündungen
- Divertikulitis
- frischen Enteroanastomosen

Zusätzlicher Hinweis zur kurzfristigen Behandlung von akuten Schüben bei Multipler Sklerose: Vor Infusionsgabe sollte ein florider Infekt ausgeschlossen werden und die Anwendung unter genauer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Es wird empfohlen, die allererste Gabe aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils in einer Klinik zu verabreichen.

Bei gleichzeitig bestehender Myasthenia gravis kann es zu Beginn der Therapie zu einer Symptomverschlechterung kommen, weshalb die Einstellung auf Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN im Krankenhaus erfolgen sollte. Insbesondere, wenn

die Störungen im Bereich von Gesicht und Rachen besonders schwer sind und die Atmung beeinträchtigt ist, sollte die Behandlung mit Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN einschleichend begonnen werden.

Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN kann die Anzeichen einer Infektion verdecken und so die Feststellung einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion erschweren. Eine langdauernde Anwendung auch geringer Mengen von Methylprednisolon führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko, auch durch solche Krankheitserreger, die ansonsten selten Infektionen verursachen (sog. opportunistische Keime).

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass der Impferfolg bei höheren Dosierungen von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN beeinträchtigt werden kann.

Bei einer langdauernden Therapie mit Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt, bei vergleichsweise hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen.

Bei Diabetikern muss regelmäßig die Stoffwechsellage kontrolliert werden, ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika ist zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit Glucocorticoiden sind bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie und/oder schwerer Herzinsuffizienz regelmäßige ärztliche Kontrollen erforderlich.

Kommt es während der Behandlung mit Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN zu besonderen körperlichen Belastungen (fieberhafte Erkrankungen, Unfall, Operation, Geburt u.a.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen sollte daher für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Kortikoid-Ausweis ausgestellt werden.

Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel gerechnet werden, so dass eine Osteoporosevorbeugung zu empfehlen ist. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren wie familiärer Veranlagung, höherem Lebensalter, ungenügender Eiweiß- und Calciumzufuhr, starkem Rauchen, übermäßigem Alkoholgenuss, nach der Menopause sowie bei Mangel an körperlicher Aktivität. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr sowie körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Behandlung erwogen werden.

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Insbesondere gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Bei Beendigung oder gegebenenfalls Abbruch der Langzeitgabe ist an folgende Risiken zu denken:

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

Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

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

Sehstörung:

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden 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 Kortikosteroide gemeldet wurden.

Hepatobiliäre Wirkungen:

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

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.

Einfluß auf Untersuchungsmethoden:

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

Kinder:

Die Anwendung von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN im Wachstumsalter sollte aufgrund des Risikos einer Wachstumshemmung nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen und das Längenwachstum regelmäßig kontrolliert werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit: Siehe 4.6.

Die Anwendung von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1mmol (23 mg) Natrium pro Flasche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Salicylate, Indometacin und andere nichtsteroidale Antiphlogistika:

Die Gefahr gastrointestinaler Ulzerationen und Blutungen kann erhöht sein.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien:
Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

Orale Antidiabetika und Insulin:
Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Enzyminduktoren (z.B. Barbiturate, Phenytoin, Primidon, Rifampicin):
Die Glukokortikoidwirkung kann vermindert werden.

Orale Antikoagulanzen (Cumarinderivate):
Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung ist eine Dosisanpassung der Antikoagulanzen erforderlich.

Estrogene (z.B. Ovulationshemmer):
Die klinische Wirkung von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN kann verstärkt werden.

Atropin sowie anderen Anticholinergika:
Eine zusätzliche Augeninnendrucksteigerung bei gleichzeitiger Anwendung von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN ist nicht ausgeschlossen.

Herzwirksame Glykoside:
Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxantien:
Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.

Praziquantel:
Durch Kortikosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.

ACE-Hemmstoffe:
Das Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen kann erhöht sein.

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin:
Erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.

Somatropin:
Die Wirkung kann vermindert werden.

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

Ciclosporin:
Die Blutspiegel von Ciclosporin werden erhöht, erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.

Antacida:
Bei gleichzeitiger Gabe kann bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen eine Dosissteigerung von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN notwendig sein.

Diese Angaben können auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, soll eine Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Methylprednisolon führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe 5.3).

Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glucocorticoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Bei Langzeitbehandlung sind intrauterine Wachstumsstörungen nicht auszuschließen. Bei einer Behandlung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Glucocorticoide gehen in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden. Ist eine Behandlung mit höheren Dosen oder eine Langzeitbehandlung erforderlich, sollte abgestellt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Unter Behandlung mit Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN kann durch bestimmte unerwünschte Wirkungen, wie z.B. Verminderung der Sehschärfe (infolge Linsentrübung oder Erhöhung des Augeninnendruckes), Schwindel oder Kopfschmerzen, die Fähigkeit z.B. zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind ohne Häufigkeitsangaben aufgeführt, das heißt: Die Häufigkeit konnte anhand der Daten nicht berechnet werden.

Die Gefahr unerwünschter Wirkungen bei kurzfristiger Anwendung ist gering; eine Ausnahme stellt die parenterale hochdosierte Therapie dar, bei der auch bei kurzfristiger Gabe mit der klinischen Manifestation von Infektionen gerechnet werden muss. Bei längerer Anwendung sind unerwünschte Wirkungen in unterschiedlicher Ausprägung regelmäßig zu erwarten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie

Nicht bekannt: Leukozytose

Erkrankungen des Immunsystems:

Schwächung der Immunabwehr mit Erhöhung des Infektionsrisikos, Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen.

Endokrine Erkrankungen:

- Die größten Risiken der Langzeittherapie sind die adrenale Suppression und die Induktion einer Cushing-ähnlichen Symptomatik (Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Plethora).
- Wachstumshemmung bei Kindern
- Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

- verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus
- Natriumretention mit Ödembildung
- vermehrte Kaliumausscheidung (cave Rhythmusstörungen!)
- Gewichtszunahme
- Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie
- Sehr selten reversible epikardiale oder mediastinale Lipomatosen.

Nicht bekannt: epidurale Lipomatose

Psychiatrische Erkrankungen:

Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebs- und Appetitsteigerung, Pseudotumor cerebri, Manifestation einer latenten Epilepsie.

Augenerkrankungen:

Katarakt, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge.

Nicht bekannt: verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4), Chorioretinopathie

Gefäßerkrankungen:

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

Nicht bekannt: thrombotische Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Magen-Darm-Ulzera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Hepatitis, Erhöhung von Leberenzymen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, Neigung zu Blutergüssen, Petechien, flächige Hautblutungen, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, periorale Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Arzneimittelexanthem).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Muskelatrophie und –schwäche (bei Patienten mit Myasthenia gravis kann eine reversible Verschlechterung der Muskelschwäche auftreten, die zu einer myasthenischen Krise fortschreiten kann), Auslösung einer akuten Myopathie bei zusätzlicher Anwendung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien, Osteoporose (auch kurzzeitige Anwendung (wenige Wochen) kann zu Knochenverlust führen, wobei das Risiko mit zunehmender Dosierung steigt), aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens).

Hinweis: Bei zu rascher Dosisreduktion nach langdauernder Behandlung kann es zu Beschwerden wie Muskel- und Gelenkschmerzen kommen.

Hinweis für den Patienten:

Wenn Magen-Darm-Beschwerden, Schmerzen im Rücken-, Schulter- oder Hüftgelenksbereich, psychische Verstimmungen, bei Diabetikern auffällige Blutzuckerschwankungen oder sonstige Störungen auftreten, sollte der Arzt informiert werden.

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

Akute Intoxikationen mit Methylprednisolon sind nicht bekannt. Bei Überdosierungen ist mit verstärkten Nebenwirkungen (s. Abschnitt 4.8) insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen. In sehr seltenen Fällen können jedoch, wie bei anderen Glukokortikoiden, akute Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum Schock auftreten. Folgende Sofortmaßnahmen werden im allgemeinen empfohlen: Bei den ersten Anzeichen (Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose) Injektion/Infusion unterbrechen, Kanüle in der Vene belassen bzw. einen venösen Zugang schaffen. Neben anderen gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Kopf-Oberkörper-Tieflage, Atemwege freihalten!

Medikamentöse Sofortmaßnahmen: Epinephrin (Adrenalin) i.v.; 1 ml handelsüblicher Epinephrin-Lösung (1:1000) auf 10 ml verdünnen und zunächst davon 1 ml (= 0,1 mg Epinephrin) unter Puls- und Blutdruckkontrolle langsam injizieren (Vorsicht bei Herzrhythmusstörungen). Die Epinephrin-Gabe kann nach wenigen Minuten wiederholt werden. Anschließend Volumenersatz i.v.: zum Beispiel Plasmaexpander, Humanalbumin, Vollelektrolytlösung. Weitere Therapiemaßnahmen: Beatmung, Sauerstoff, Antihistaminika. Ein Antidot für Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoid
ATC-Code: H02AB04

In pharmakologischen Dosen wirkt Methylprednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z.B. lysosomaler Enzyme, Prostaglandine und Leukotriene. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).

Länger dauernde Therapie in hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der Nebennierenrinde.

Ein bei Cortisol noch deutlicher und auch bei Prednisolon noch nachweisbarer mineralotroper Effekt ist bei Methylprednisolon praktisch aufgehoben, so dass die Serumelektrolyte auch unter hohen Dosen Metypred GALEN nahezu konstant und im Normbereich bleiben. Wegen des diuretischen Effektes von Glukokortikoiden ist jedoch auf ausreichende Kaliumzufuhr und Natriumrestriktion zu achten.

Bei akuten Schüben der Multiplen Sklerose wird ebenfalls die Freisetzung anderer proinflammatorischer humoraler Mediatoren (z.B. Zytokine, Antikörper, Stickstoffmonoxid) gehemmt, sowie in pathogenen Entzündungszellen programmierter Zelltod ausgelöst. Daneben kommt es zu einer temporären Reduktion der akuten Blut-Hirn-Schrankenstörung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Methylprednisolon beeinflusst wie alle Glukokortikoide dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung

der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.

Nach i.v. Injektion von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN wird der Wirkstoff Methylprednisolon rasch aus dem Ester freigesetzt, ein Teil ist sofort bioverfügbar. Die Serumhalbwertszeit von Methylprednisolon beträgt etwa 3,6 Stunden. An Eiweiß werden 62% gebunden, unabhängig von der Dosis, und zwar nur an Albumin, nicht an Transkortin.

Methylprednisolon wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, die Metaboliten (11-Keto- und 20-Hydroxyverbindungen) sind hormonell inaktiv und werden vorwiegend renal ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Inaktivierung von Methylprednisolon nicht beeinträchtigt; eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich. Die Wirkdauer ist länger als die Verweilzeit im Serum.

Bioverfügbarkeit

Nach Injektion von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN werden ca. 10% Methylprednisolon-Hemisuccinat unverändert im Urin ausgeschieden. Die Bioverfügbarkeit von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN ergibt sich daraus zu etwa 90%. Ungefähr 4% des freigesetzten Methylprednisolons werden unmetabolisiert renal ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Im Tierversuch zeigte Methylprednisolon nur eine relativ geringe akute Toxizität (siehe 4.9).

Chronische Toxizität

In den Tierexperimenten wurden als Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung Polyzythämie, Lymphopenie, Thymus- und Nebennierenrindenatrophie sowie eine vermehrte Glykogenspeicherung in der Leber festgestellt.

Nach chronischer Behandlung mit hohen Dosen (3 und 10 mg/kg Körpergewicht) kommt es zusätzlich zu geschwächter Infektionsabwehr, verminderter Aktivität des Knochenmarks, Atrophie der Skelettmuskulatur und von Hoden und Ovarien, Polydipsie, Diarrhoe und genereller Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Vorliegende Untersuchungsbefunde für Glucocorticoide ergeben keine Hinweise auf klinisch relevante gentoxische Eigenschaften.

Reproduktionstoxizität

Methylprednisolon ruft im Tierexperiment bei Mäusen Gaumenspalten hervor. Ratten und Kaninchen erweisen sich als resistent für diese Schädigungen. Die Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung von Methylprednisolon in der Schwangerschaft beim Menschen sind unzureichend. Glukokortikoide rufen im Tierversuch intrauterine Wachstumsstörungen hervor. Bei Langzeittherapie während der Schwangerschaft sind vergleichbare Wirkungen beim Menschen nicht auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1-2 mg Natriumhydroxid

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Mischungen von Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN mit Infusionslösungen, die einen pH-Wert von 5,6 und darunter haben, können zu einer Trübung bzw. Ausfällung führen.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach Herstellen der Lösung höchstens 4 Stunden im Kühlschrank haltbar.
Nach Verdünnen der Lösung höchstens 4 Stunden im Kühlschrank haltbar.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.
Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver

Farblose, transparente Flaschen (Typ I Glas (Ph.Eur.)) mit Butylgummistopfen, Aluminiumkappe und Polypropylendeckel.

Lösungsmittel

Farblose, transparente Glasampulle (Typ I Glas (Ph.Eur.))

Metypred 125 mg GALEN:

1 Flasche mit 125 mg Methylprednisolon + 1 Ampulle mit 2 ml Lösungsmittel (N1)
20 Flaschen mit 125 mg Methylprednisolon + 20 Ampullen mit 2 ml Lösungsmittel (Klinikpackung)

Metypred 250 mg GALEN:

1 Flasche mit 250 mg Methylprednisolon + 1 Ampulle mit 4 ml Lösungsmittel(N1)
3 Flaschen mit 250 mg Methylprednisolon + 3 Ampullen mit 4 ml Lösungsmittel(N2)
5 Flaschen mit 250 mg Methylprednisolon + 5 Ampullen mit 4 ml Lösungsmittel(N3)
20 Flaschen mit 250 mg Methylprednisolon + 20 Ampullen mit 4 ml Lösungsmittel (Klinikpackung)

Metypred forte 1000 mg GALEN:

1 Flasche mit 1000 mg Methylprednisolon + 1 Ampulle 16 ml Lösungsmittel (N1)
3 Flaschen mit 1000 mg Methylprednisolon + 3 Ampullen mit 16 ml Lösungsmittel (N2)
5 Flaschen mit 1000 mg Methylprednisolon + 5 Ampullen mit 16 ml Lösungsmittel (N3)
10 Flaschen mit 1000 mg Methylprednisolon + 10 Ampullen mit 16 ml Lösungsmittel (Klinikpackung)

20 Flaschen mit 1000 mg Methylprednisolon + 20 Ampullen mit 16 ml Lösungsmittel
(Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver nur in dem beigefügten Lösungsmittel auflösen.
Es darf nur eine klare und farblose Lösung verwendet werden.
Nicht verwendete Lösung verwerfen.

Mischbar sind Metypred 125/250/forte 1000 mg GALEN mit folgenden Infusionslösungen: 100 bis 1000 ml (nicht weniger als 100 ml) 0,9 %iger Kochsalzlösung, 5%iger Dextrose oder einer Dextrose-Kochsalz-Mischung.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GALENpharma GmbH
Wittland 13, 24109 Kiel
Postfach 3764, 24036 Kiel
Tel.: (0431) 58518-0
Fax: (0431) 58518-20

8. ZULASSUNGSNUMMER

3002126.01.00 / 3002126.00.00 / 3002126.02.00

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig