ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Solu-Medrol® 500 mg – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel
Solu-Medrol® 1 000 mg – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Solu-Medrol 500 mg – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel:
1 Durchstechflasche enthält 662,95 mg Methylprednisolon-Natriumsuccinat entsprechend 500 mg Methylprednisolon.
1 Durchstechflasche enthält als Lösungsmittel 7,8 ml Wasser für Injektionszwecke.

Laut Berechnung enthält 1 ml Lösung 59,74 mg Methylprednisolon beziehungsweise 79,21 mg Methylprednisolon-Natriumsuccinat, da das Endvolumen der rekonstituierten Lösung 8,37 ml beträgt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Der Natriumgehalt beträgt 55,79 mg pro Durchstechflasche.

Solu-Medrol 1 000 mg – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel:
1 Durchstechflasche enthält 1 325,9 mg Methylprednisolon-Natriumsuccinat entsprechend 1 000 mg Methylprednisolon.
1 Durchstechflasche enthält als Lösungsmittel 15,6 ml Wasser für Injektionszwecke.

Laut Berechnung enthält 1 ml Lösung 59,74 mg Methylprednisolon beziehungsweise 79,21 mg Methylprednisolon-Natriumsuccinat, da das Endvolumen der rekonstituierten Lösung 16,74 ml beträgt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Der Natriumgehalt beträgt 111,61 mg pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung nach Rekonstitution (pH-Wert 7,0 – 8,0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kortikosteroide ergänzen in der Regel eine Basistherapie, ohne diese zu ersetzen. Solu-Medrol ist bei Krankheiten, die eine systemische Glukokortikoid-Therapie erfordern, angezeigt (falls erforderlich, zusätzlich zur Basistherapie), wenn eine orale bzw. lokale Behandlung nicht möglich oder unzureichend ist.

Endokrine Erkrankungen:
- Primäre oder sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (bei Bedarf zusammen mit Mineralokortikoiden)

Hinweis: Hydrokortison oder Kortison sind Mittel der Wahl. Gegebenenfalls können synthetische Derivate von Mineralokortikoiden verabreicht werden. Im Kindesalter kommt der Substitution von Mineralokortikoiden besondere Bedeutung zu.
- Akute Nebennierenrindeninsuffizienz (Zugabe eines Mineralokortikoids kann erforderlich sein)
  Hinweis: Hydrokortison oder Kortison sind Mittel der Wahl. Gegebenenfalls können synthetische Derivate von Mineralokortikoiden verabreicht werden.
- Hyperkalzämie im Zusammenhang mit Karzinomen

Rheumatische Erkrankungen:
Als adjuvante Therapie zur Kurzzeitbehandlung bei akuten Schüben oder Verschlimmerung von:
- Rheumatoider Arthritis einschließlich juveniler rheumatoider Arthritis (einige Fälle erfordern eine niedrigdosierte Erhaltungstherapie)
- Spondylitis ankylosans mit viszeraler Beteiligung und/ oder peripherem Gelenkbefall

Kollagenosen und Immunkomplex-Krankheiten:
(in ausgewählten Fällen bei Exazerbationen oder als Erhaltungstherapie) von:
- Systemischem Lupus erythematodes (und Lupus nephritis)
- Akuter rheumatischer Karditis
- Akuter systemischer Dermamyositis *(Polymyositis)*
- Polyarteriitis nodosa
- Goodpasture-Syndrom

Dermatologische Erkrankungen:
- Schwerer Pemphigus vulgaris
- Schweres Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom)
- Dermatitis exfoliativa
- Schwere seborrhoische Dermatitis
- Mycosis fungoides

Allergische Zustandsbilder:
Als Therapie schwerer bzw. invalidisierender allergischer Zustände, wenn alle konventionellen Behandlungsmaßnahmen ausgeschöpft und erfolglos waren:
- Asthma bronchiale
- Kontaktdermatitis, Kontaktekzem
- Atopische Dermatitis
- Serumkrankheit
- Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen
- Transfusionsreaktionen mit Urtikaria
- Akutes nicht infektiöses Larynxödem

Ophthalmologische Erkrankungen:
Zur systemischen Behandlung schwerer, akuter und chronischer, allergischer bzw. entzündlicher Prozesse des Auges wie:
- Iritis, Iridozyklitis
- Chorioretinitis
- Diffuse hintere Uveitis und Chorioiditis
- Retrobulbäre Neuritis (*Neuritis Nervus Optici*)
- Ophthalmia sympathica
- Keratitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:
Zur Behandlung kritischer Phasen von:
- Colitis ulcerosa
- Enteritis regionalis (Morbus Crohn)

Erkrankungen der Atmungsorgane:
- Symptomatische Sarkoidose
- Berylliose
- Fulminante oder generalisierte Lungen/ Bronchialtuberkulose (bei gleichzeitiger, adäquater antituberkulöser Chemotherapie)
- Eosinophile Pneumopathie (Löffler-Syndrom Typ I), sofern durch andere Therapieformen nicht adäquat kontrollierbar
- *Pneumocystis jiroveci*-Pneumonie: bei mittelschweren bis schweren Infektionen von AIDS-Patienten. Bei dieser Erkrankung hat sich die Gabe von Kortikosteroiden als günstig erwiesen, sofern sie innerhalb von 72 Stunden nach Einsetzen der Anti-*Pneumocystis*-Behandlung verabreicht wird.
- Exazerbation chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen

Hämatologische Erkrankungen:
- Erworbene (autoimmune) hämolytische Anämie
- Purpura thrombocytopenica idiopathica im Erwachsenenalter (i.v.-Applikation, die i.m.-Therapie ist kontraindiziert)
- Sekundäre Thrombozytopenie im Erwachsenenalter
- Kongenitale (erythroide) hypoplastische Anämie
- Chronische Form der Erythroblastopenie (pure red cell aplasia)

Neoplastische Erkrankungen:
- Akute Leukämie im Kindesalter
- Leukämien und Lymphome bei Erwachsenen
- Verbesserung der Lebensqualität von Karzinompatienten **(**palliative Behandlung)

Nephrotisches Syndrom:
- Zur Einleitung der Diurese und Reduktion der Proteinurie bei nicht urämischen Patienten mit nephrotischem Syndrom

Nervensystem:
- Hirnödeme (nur bei computertomographisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik) als Folgen von Tumoren (primär, metastasenbedingt), nach chirurgischen oder strahlentherapeutischen Maßnahmen
- akute Schübe von Multipler Sklerose
- Akute Rückenmarksverletzungen. Die Behandlung sollte innerhalb von 8 Stunden eingeleitet werden.

Sonstige Anwendungsgebiete:
- Tuberkulöse Meningitis mit bestehendem oder drohendem Subarachnoidalblock (bei gleichzeitiger Anwendung einer adäquaten antituberkulösen Therapie)
- Organtransplantationen (zur Vorbeugung bzw. Behandlung von Abstoßungsreaktionen)
- Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei einer Chemotherapie

Solu-Medrol wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Allgemeine Dosierungsrichtlinien
Die Dosierungsanforderungen sind variabel und müssen auf Grundlage der behandelten Krankheit, ihrer Schwere und des Ansprechens des Patienten über die gesamte Behandlungsdauer, individuell bestimmt werden. Eine Risiko-Nutzen-Bewertung muss in jedem Einzelfall fortlaufend getroffen werden.

Die niedrigste mögliche Kortikosteroid-Dosis ist zu verwenden, um den behandelten Zustand für den Mindestzeitraum zu kontrollieren. Die richtige Erhaltungsdosis soll bestimmt werden, indem die anfängliche Medikamentendosis in kleinen Schritten und geeigneten Zeitintervallen verringert wird, bis die niedrigste Dosierung, die ein angemessenes klinisches Ansprechen aufrechterhält, erreicht ist.

Die Dosierung soll stufenweise reduziert oder abgesetzt werden, wenn das Arzneimittel über längere Zeit gegeben wurde. Ebenso ist die Behandlung einzustellen, wenn bei chronischen Krankheitszuständen eine spontane Remission eintritt (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der ersten Notfallperiode ist abzuwägen, ob ein länger wirkendes injizierbares Präparat oder ein orales Präparat anzuwenden ist.

Hinweis für die klinische Anwendung: Eine präzise Dosis-Wirkungsbeziehung lässt sich für Kortikosteroide nicht ermitteln. Für geriatrische Patienten und solche mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist bei Kurzzeitanwendung keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Als Zusatztherapie in lebensbedrohlichen Situationen sind bis zu 30 mg/kg i.v. über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten zu applizieren. Die Dosis kann alle 4 bis 6 Stunden für bis zu 48 Stunden wiederholt werden.

Methylprednisolon i.v.-Pulstherapie, eine Verabreichung von 250 mg/Tag oder mehr (bis zu 1 000 mg) über einige Tage (normalerweise ≤ 5 Tage), kann während Verschlechterungsphasen oder Zuständen geeignet sein, die nicht auf eine Standard-Therapie ansprechen, wie z. B.: rheumatische Erkrankungen, systemischer Lupus erythematodes, ödematöse Zustände, wie Glomerulonephritis oder Lupus nephritis. Bei Multipler Sklerose, die auf eine Standard-Therapie nicht anspricht (oder während Verschlechterungsphasen), sind Pulse von 500 oder 1 000 mg/Tag über 3 oder 5 Tage und einen Zeitraum von 30 Minuten zu verabreichen.

Als Zusatztherapie in anderen Situationen variiert die Anfangsdosis je nach klinischem Zustand zwischen 10 und 500 mg i.v. Für die kurzfristige Behandlung schwerer, akuter Zustände können höhere Dosen erforderlich sein.

Anfangsdosen von bis zu 250 mg sind über einen Zeitraum von mindestens 5 Minuten i.v. zu applizieren, während höhere Dosen über mindestens 30 Minuten zu applizieren sind. Nachfolgende Dosen können i.v. oder i.m. in Intervallen, die von der Reaktion des Patienten und dem klinischen Zustand abhängen, verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche
Für Kinder und Kleinkinder kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Sie muss sich jedoch stets eher nach dem Zustand des Patienten und seiner Reaktion auf die Behandlung richten als nach Alter oder Körpergewicht. Die Mindestdosis von 0,5 mg/kg KG/Tag soll nicht unterschritten werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.
Methylprednisolon kann als i.v.-Injektion oder Infusion oder als i.m.-Injektion verabreicht werden.
Die bevorzugte Applikationsart bei Notfällen ist die i.v.-Injektion.
Bis zu 250 mg sind initial i.v. über mindestens 5 Minuten, darüberhinausgehende Dosierungen über mindestens 30 Minuten zu applizieren.

4.3 Gegenanzeigen

Methylprednisolon Natriumsuccinat ist kontraindiziert
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methylprednisolon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit systemischen Pilzinfektionen

- zur intrathekalen Verabreichung
- zur epiduralen Verabreichung

Die Verabreichung von Lebendimpfstoff, auch in abgeschwächter Form ist kontraindiziert bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung mit Kortikosteroiden erhalten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunsuppressive Wirkung/Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen
Kortikosteroide können die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen, Anzeichen einer beginnenden Infektion maskieren, bestehende Infektionen verschlimmern, das Risiko einer Reaktivierung oder Verschlimmerung latenter Infektionen erhöhen, ebenso können, während der Kortikosteroid-Therapie neue Infektionen auftreten. Die Resistenz gegenüber Erregern kann vermindert und die Lokalisierung einer Infektion erschwert sein. Die Verwendung von Kortikosteroiden als Monotherapie oder in Kombination mit immunsuppressiven Substanzen, welche die zelluläre bzw. humorale Immunabwehr oder die neutrophile Funktion einschränken, kann Infektionen mit jeder Art von Krankheitserregern (Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen oder Würmern) an allen Stellen des Körpers ermöglichen. Der Verlauf dieser Infektionen kann leicht, aber auch schwer bis tödlich sein. Die Komplikationsrate steigt mit erhöhter Dosis.

Die Entwicklung einer Infektion soll überwacht und bei Bedarf das Absetzen der Kortikosteroide oder eine Dosisreduktion erwogen werden.

Die Therapie sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektiöser Therapie durchgeführt werden bei:
- akuten virusbedingten Erkrankungen (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster [virämische Phase], Varizellen, Keratitis herpetica),
- HBsAg-positiver chronisch-aktiver Hepatitis,
- Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form,
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung (bei Lymphknotenverhärtung bis zu einem Jahr nach einer BCG-Impfung ist vor Beginn der Therapie eine spezifische Histiozytose auszuschließen),
- akuten und chronischen bakteriellen Infektionen und Amöbeninfektion,
- systemischen Parasitosen,
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen bzw. 1 Jahr nach einer BCG-Impfung.

Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, sind anfälliger für Infektionen als gesunde Menschen. Bestimmte Viruserkrankungen (Varizellen, Masern und Herpes zoster) zeigen beispielsweise einen ernsteren oder sogar tödlichen Verlauf bei nicht-immunen Kindern oder Erwachsenen unter einer Behandlung mit Kortikosteroiden. Wenn diese Patienten während einer Behandlung mit Solu-Medrol Kontakt zu entsprechend infizierten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Totimpfstoff oder inaktivierter Impfstoff kann verabreicht werden, wobei der Erfolg solcher Impfungen verringert sein kann. Bei Patienten unter nicht immunsuppressiven Dosierungen von Kortikosteroiden kann eine indizierte Immunisierung durchgeführt werden.

Kortikosteroide dürfen bei Tuberkulosepatienten nur bei aktiver fulminanter Tuberkulose oder Miliartuberkulose und nur in Kombination mit einer geeigneten tuberkulostatischen Therapie eingesetzt werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose oder Tuberkulinreaktivität ist eine engmaschige Kontrolle erforderlich, da eine Reaktivierung der Erkrankung erfolgen kann. Bei einer Kortikosteroid-Langzeittherapie sollten diese Patienten eine Chemoprophylaxe erhalten.
In einigen Fällen wurde über Kaposi-Sarkom bei Patienten unter Kortikosteroid-Behandlung berichtet. Abbruch der Kortikosteroid-Therapie kann zur klinischen Remission führen.

Der Einsatz von Kortikosteroiden bei septischem Schock wird nicht empfohlen.

Effekte auf das Immunsystem
Allergische Reaktionen können auftreten. In seltenen Fällen können nach einer Kortikosteroid-Therapie Hautreaktionen sowie anaphylaktoide Reaktionen auftreten. Deshalb sollten speziell bei Patienten mit bekannter Arzneimittelallergie vor der Anwendung entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Endokrine Effekte
Bei Patienten unter einer Kortikosteroid-Therapie, die ungewöhnlichem Stress (z. B. Unfall, Operation, Geburt) ausgesetzt sind, ist eine erhöhte Dosierung von schnellwirkenden Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation angezeigt.

Die längerfristige Verabreichung von pharmakologischen Dosen von Kortikosteroiden kann zu einer hypothalamisch-pituitär-adrenalen (HPA) Suppression (sekundäre Nebenniereninsuffizienz) führen. Grad und Dauer der hervorgerufenen Nebenniereninsuffizienz variieren von Patient zu Patient und sind abhängig von Dosis, Häufigkeit, Zeit der Verabreichung und Dauer der Therapie mit Glukokortikoiden. Dieser Effekt kann mittels alternierender Tagestherapie herabgesetzt werden.

Zusätzlich kann eine akute Nebenniereninsuffizienz zu einem tödlichen Ausgang führen, wenn Glukokortikoide abrupt abgesetzt werden.

Das Risiko einer arzneimittelbedingten sekundären Nebenniereninsuffizienz kann daher mittels stufenweiser Dosisreduktion minimiert werden. Diese Form einer relativen Insuffizienz kann über Monate nach dem Absetzen der Behandlung andauern; daher ist während dieses Zeitraums bei jeder Stresssituation eine Hormontherapie wieder aufzunehmen.

Entzugserscheinungen von Steroiden, scheinbar unabhängig von der Nebenniereninsuffizienz, können in Folge eines abrupten Absetzens von Glukokortikoiden auftreten. Die Entzugserscheinungen umfassen: Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenkschmerzen, Desquamation, Myalgie, Gewichtsverlust und/ oder Hypotension. Man geht davon aus, dass diese Effekte eher auf den plötzlichen Wechsel der Glukokortikoid-Konzentration als auf die niedrigen Kortikosteroid-Spiegel zurückzuführen sind.
Bei Beendigung oder gegebenenfalls Abbruch einer lang dauernden systemischen Glukokortikoid-Therapie ist daher auf das Auftreten von akuter Nebenniereninsuffizienz (besonders unter Stress, Fieber), Entzugssyndrom oder einem Rezidiv der behandelten Krankheit zu achten.

Nachdem Glukokortikoide ein Cushing-Syndrom auslösen bzw. verschlechtern können, ist eine Anwendung von Glukokortikoiden bei Cushing-Syndrom-Patienten zu vermeiden.

Bei Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion kommt es zu einer verstärkten Wirkung von Kortikosteroiden.

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.

Metabolismus und Ernährung
Kortikosteroide, einschließlich Methylprednisolon, können den Blutzucker erhöhen, bereits bestehende Diabetes verschlechtern sowie während einer Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden bei Patienten mit entsprechender Prädisposition zum Auftreten von Diabetes mellitus führen.
Bei Diabetikern muss daher die Stoffwechsellage kontrolliert und die antidiabetische Behandlung gegebenenfalls neu eingestellt werden.

Psychiatrische Effekte
Während einer Kortikosteroid-Behandlung können psychische Störungen auftreten, die von Euphorie, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen und schweren Depressionen bis zu echten psychotischen Manifestationen reichen können. Auch eine bereits bestehende emotionale Instabilität oder psychotische Neigung kann durch eine Kortikosteroid-Behandlung verstärkt werden.

Potenziell schwere psychiatrische Nebenwirkungen können unter einer Behandlung mit systemischen Steroiden auftreten. Die Symptome treten üblicherweise innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Die meisten Reaktionen verschwinden entweder nach einer Dosisreduktion oder dem Absetzen der Medikation unter Umständen ist eine spezifische Behandlung erforderlich. Psychologische Effekte, deren Häufigkeit nicht bekannt ist, wurden nach dem Absetzen von Kortikosteroiden berichtet. Patienten/ Betreuungspersonen sollten ermutigt werden, beim Auftreten von psychologischen Symptomen ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, vor allem dann, wenn depressive Stimmung oder Selbstmordgedanken bestehen. Patienten/ Betreuungspersonen sind auf mögliche psychiatrische Störungen hinzuweisen, die während oder unmittelbar nach einer Dosisreduktion bzw. nach dem Absetzen von systemischen Steroiden auftreten können.

Effekte auf das Nervensystem
Kortikosteroide sind mit Vorsicht bei Patienten mit Krampfanfallsleiden anzuwenden.

Kortikosteroide sind mit Vorsicht bei Patienten mit Myasthenia gravis anzuwenden (siehe auch Aussage zu Myopathie im Abschnitt “Muskuloskelettale Effekte“).

Kortikosteroide können zum schnelleren Abklingen von akuten Schüben Multipler Sklerose führen, jedoch nicht den Krankheitsverlauf signifikant beeinflussen.

Schwere medizinische Ereignisse wurden in Zusammenhang mit der intrathekalen/ epiduralen Verabreichung (siehe Abschnitt 4.8) berichtet.

Von Patienten, die über einen langfristigen Zeitraum Kortikosteroide in hohen Konzentrationen verabreicht bekamen, liegen Berichte einer epiduralen Lipomatose vor.

Effekte auf das Auge/ Sehstörungen
Besondere Vorsicht und gegebenenfalls zusätzlicher spezifischer Therapie ist geboten bei Patienten mit Eng- und Weitwinkelglaukom, Hornhautulzerationen und -verletzungen, und mit Herpes simplex-Infektionen am Auge wegen der Gefahr einer Hornhautperforation.

Das Entstehen sekundärer Pilz- und Virusinfektionen des Auges wird bei Patienten unter einer Glukokortikoid-Behandlung begünstigt.

Retinopathia centralis serosa, die zu Netzhautablösungen führen kann, wurde in Zusammenhang mit einer Kortikosteroid-Behandlung gebracht.

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 wurde.

Effekte auf das Herz
Nebenwirkungen von Glukokortikoiden auf das kardiovaskuläre System, wie beispielsweise Dyslipidämie und Hypertension, können behandelte Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren für zusätzliche kardiovaskuläre Ereignisse prädisponieren, insofern hohe Dosierungen und längere Behandlungszeiten vorliegen. Entsprechend sind Kortikosteroide mit besonderer Vorsicht in diesem Patientenkollektiv anzuwenden sowie auf ein geändertes Risiko und gegebenenfalls auf eine

zusätzliche Herzüberwachung zu achten. Eine niedrige Dosierung und eine alternative Tagestherapie können, das Auftreten von Komplikationen während einer Kortikoid-Behandlung verringern.

Nach rascher i.v.-Verabreichung sehr hoher Dosen von Methylprednisolon-Natriumsuccinat (mehr als 0,5 g in weniger als 10 Minuten) wurde über Herzrhythmusstörungen und/ oder Kreislaufkollaps und Herzstillstand berichtet. Bei hohen i.v. verabreichten Dosen wurden während oder nach der Applikation Bradykardien beobachtet, die von Geschwindigkeit oder Dauer der Verabreichung unabhängig sein können.

Bei kongestiver Herzinsuffizienz sollten systemische Kortikosteroide mit Vorsicht und nur, wenn unbedingt erforderlich, angewendet werden.

Vaskuläre Effekte
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.
Steroide sind bei Patienten mit Hypertonie mit Vorsicht anzuwenden, eine regelmäßige Blutdruckkontrolle ist während der Behandlung erforderlich.

Gastrointestinale Effekte
Hohe Dosen von Kortikosteroiden können akute Pankreatitis auslösen.

Es besteht kein allgemein gültiges Einverständnis darüber, ob Kortikoide per se für das Auftreten von Magengeschwüren während der Therapie verantwortlich sind; eine Glukokortikoid-Therapie kann jedoch die Symptome eines Magengeschwürs maskieren, sodass die Zeichen einer peritonealen Reizung nach gastrointestinaler Perforation bei Patienten, die hohe Glukokortikoid-Dosen erhalten, fehlen können.

Glukokortikoide können eine Peritonitis oder andere Anzeichen oder Symptome gastrointestinaler Erkrankungen wie etwa Perforation, Obstruktion oder Pankreatitis maskieren.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation mit Peritonitis darf Solu-Medrol nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei Patienten mit unspezifischer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, Abszessen oder anderen eitrigen Entzündungen, Divertikulitis, frischen intestinalen Anastomosen oder bei aktiven oder latenten peptischen Ulzera.

Eine Anwendung von Aspirin und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) gemeinsam mit Kortikosteroiden sollte mit Vorsicht erfolgen, da durch die Kombination das Risiko für die Entwicklung von Magen-Darm-Geschwüren erhöht ist.

Effekte auf Leber und Galle
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 Nebenwirkungen nach Absetzen der Behandlung berichtet. Daher ist eine angemessene Überwachung erforderlich.

Muskuloskelettale Effekte
Bei der Anwendung von hochdosierten Kortikosteroiden kann eine akute Myopathie auftreten. Dies betrifft insbesondere Patienten mit Störungen der neuromuskulären Übertragung (z. B. Myasthenia gravis) oder Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit Anticholinergika, wie beispielsweise neuromuskulär blockierende Arzneimittel (z. B. Pancuronium) erhalten. Die akute Myopathie ist generalisiert und kann Augen- und Atmungsmuskulatur in Mitleidenschaft ziehen und in einer Quadriparese resultieren. Ein Anstieg der Kreatinkinase ist möglich. Nach Absetzen der Kortikosteroide kann es Wochen bis Jahre bis zum Eintreten einer Besserung oder Genesung dauern.

Osteoporose ist eine häufige, jedoch oft nicht erkannte Nebenwirkung, verbunden mit der Gabe von hohen Dosen über einen langen Behandlungszeitraum.
Abhängig von der Dauer und der Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Kalzium-Stoffwechsel gerechnet werden, sodass gegebenenfalls eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr sowie körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.
Bei älteren Patienten ist im Falle einer Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden besondere Vorsicht geboten, da ein potenziell erhöhtes Risiko für Osteoporose als auch für Flüssigkeitsretention mit möglicherweise daraus resultierender Hypertonie besteht.

Nieren- und Harnwegserkrankungen
Vorsicht ist geboten bei Patienten mit systemischer Sklerose, da ein erhöhtes Auftreten von Nierenkrisen bei Sklerodermie unter Kortikosteroiden, einschließlich Methylprednisolon, beobachtet wurde.

Kortikoide sind mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anzuwenden.

Untersuchungen
Durchschnittliche und hohe Dosen von Hydrokortison oder Kortison können zu einem Anstieg des Blutdrucks, der Salz- und Wasserretention und zu einer erhöhten Ausscheidung von Kalium führen. Diese Effekte treten mit synthetischen Derivaten weniger häufig auf, ausgenommen bei hohen Dosierungen. Eine salzarme Diät sowie eine Zufuhr von Kalium können erforderlich sein. Alle Kortikosteroide erhöhen die Ausscheidung von Kalzium.

Verletzungen
Systemische Kortikosteroide sind nicht indiziert und sollten daher für die Behandlung von traumatischen Hirnverletzungen nicht angewendet werden.

Sonstiges
Bei Patienten mit fortgeschrittener progressiver Multipler Sklerose, die mit hochdosierten Kortikosteroiden behandelt wurden, wurde eine irreversible neurologische Verschlechterung beschrieben. Diese wurde als Rebound-Phänomen erklärt, das zu immun-mediierten Axonschäden und pro-apoptotischen Wirkungen im Zentralnervensystem führt. Vorsicht ist geboten, wenn hochdosierte Kortikosteroide an Patienten mit fortgeschrittener progressiver bzw. langsam progredienter Multipler Sklerose, die keinen Rückfall haben, verschrieben werden.

Bei Solu-Medrol 500 mg und 1 000 mg handelt es sich um Arzneispezialitäten zur kurzfristigen Anwendung. Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung über einen längeren Zeitraum sind weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, wie sie für Glukokortikoid-haltige Arzneimittel zur Langzeitanwendung beschrieben sind.

Bei einer lang dauernden Glukokortikoid-Therapie sind regelmäßige augenärztliche Kontrollen (in dreimonatigen Abständen), sowie Röntgenkontrollen der Wirbelsäule angezeigt.

Da Solu-Medrol besonders bei Patienten mit allergischer Diathese (z. B. Asthma bronchiale) in sehr seltenen Fällen auch schwere allergische Reaktionen auslösen kann, sollte die Bereitschaft zur Notfallbehandlung gegeben sein.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass im Falle eines Arztwechsels (z. B. bei Operationen, auf Reisen, bei Impfungen) dieser über die Behandlung mit Methylprednisolon zu informieren ist.

Nachdem Komplikationen während der Behandlung mit Glukokortikoiden abhängig von Dosierung und Behandlungsdauer sind, muss eine Risiko-Nutzen-Entscheidung in jedem einzelnen Fall sowohl bezogen auf Dosierung/ Behandlungsdauer als auch auf tägliche oder intervallbezogene Therapie vorgenommen werden.

Die niedrigste mögliche Dosis sollte zur Überprüfung der aktuellen klinischen Situation unter einer Kortikosteroid-Behandlung herangezogen werden. Wenn eine Dosisreduktion möglich ist, sollte diese schrittweise erfolgen.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Cobicistat-haltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Über Phäochromozytome, die zum Tod führen können, wurde nach systemischer Verabreichung von Kortikosteroiden berichtet. Kortikosteroide sollten bei Patienten mit vermutetem oder identifiziertem Phäochromozytom nur nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden.

Nach Markteinführung wurde bei Patienten mit malignen Erkrankungen, einschließlich hämatologischer Malignome und soliden Tumoren, nach der Anwendung systemischer Kortikosteroide allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika über das Tumorlysesyndrom (TLS) berichtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie z. B. Patienten mit Tumoren mit hoher Proliferationsrate, hoher Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sollten engmaschig überwacht und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Antikoagulanzien und Methylprednisolon kann das Blutungsrisiko erhöhen. Es liegen außerdem Berichte über eine verminderte Wirkung oraler Antikoagulanzien vor. Bei mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten, wird eine häufigere Kontrolle der Prothrombinzeit (INR) empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosisanpassungen von Methylprednisolon (siehe Abschnitt 4.5).

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

Kinder und Kleinkinder, die eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden erhalten, sind speziell dem Risiko eines erhöhten Hirndrucks ausgeliefert.

Hohe Dosen von Kortikosteroiden können bei Kindern Pankreatitis hervorrufen.

Hypertrophe Kardiomyopathie kann sich nach Anwendung von Methylprednisolon bei Frühgeborenen entwickeln. Daher sind eine geeignete diagnostische Beurteilung und Überwachung der Herzfunktion und -struktur durchzuführen.

Solu-Medrol 500 mg – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel:
Dieses Arzneimittel enthält 55,79 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 2,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Solu-Medrol 1 000 mg – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel:
Dieses Arzneimittel enthält 111,61 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 5,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Methylprednisolon ist ein Cytochrom P450 Enzymsubstrat (CYP) und wird hauptsächlich mittels eines CYP3A4 Enzyms metabolisiert. Bei CYP3A4 handelt es sich um das dominante Enzym der in der Leber von erwachsenen Menschen am häufigsten anzutreffenden CYP Untergruppe. Es katalysiert

die 6β-Hydroxylierung von Steroiden, den wesentlichen Phase I-Schritt in der Metabolisierung von sowohl endogenen als auch synthetischen Kortikosteroiden. Viele andere Verbindungen sind ebenfalls CYP3A4 Substrate; einige von ihnen (auch andere Arzneimittel) geben Rückschluss auf eine mögliche Änderung des Glukokortikoid-Metabolismus mittels Induktion (Hinaufregulierung) oder Hemmung des CYP3A4 Enzyms.

CYP3A4-Inhibitoren – Arzneimittel, welche die CYP3A4 Aktivität hemmen, reduzieren im Allgemeinen die Leber-Clearance-Rate und erhöhen die Plasmakonzentration von CYP3A4 Substraten, wie Methylprednisolon. Bei gleichzeitiger Verabreichung eines CYP3A4-Inhibitors ist die Methylprednisolon-Dosis möglicherweise zu reduzieren, um eine Steroid-Toxizität zu verhindern.

CYP3A4-Induktoren – Arzneimittel, welche die CYP3A4 Aktivität induzieren, erhöhen im Allgemeinen die Leber-Clearance-Rate, was eine erniedrigte Plasmakonzentration von Arzneistoffen, die Substrate für CYP3A4 sind, zur Folge hat. Eine gemeinsame Verabreichung kann eine erhöhte Dosierung von Methylprednisolon erfordern, um das gewünschte Resultat zu erzielen.

CYP3A4-Substrate – Bei Vorliegen eines anderen CYP3A4-Substrates, kann die Leber-Clearance-Rate von Methylprednisolon verändert sein, was dementsprechende Dosierungsanpassungen erfordert. Nebenwirkungen, die in Verbindung mit der alleinigen Anwendung eines Arzneimittels stehen, können bei gemeinsamer Gabe dieser Arzneimittel häufiger auftreten.

Die nachstehende Tabelle umfasst eine Übersicht der häufigsten und/ oder klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, die bei gleichzeitiger Verabreichung mit Methylprednisolon berichtet wurden.

<u>Wichtige Wechselwirkungen und Effekte mit Methylprednisolon</u>

Substanzklasse oder Type - Arzneimittel oder Substanz	**Wechselwirkung/ Effekt**
- EPHEDRIN	Der Metabolismus von Glukokortikoiden kann beschleunigt werden und hierdurch ihre Wirksamkeit vermindert werden.
Antibakteriell - ISONIAZID	CYP3A4 HEMMER. Zusätzlich besteht ein potenzieller Effekt von Methylprednisolon im Sinne einer Erhöhung der Acetylierungsrate und Clearance von Isoniazid.
Antibiotisch, antituberkulär - RIFAMPICIN	CYP3A4-INDUKTOR
Orale Antikoagulanzien (Vitamin-K-Antagonisten und Nicht-Vitamin-K-Antagonisten), Cumarinderivate	Die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Methylprednisolon mit oralen Antikoagulanzien kann variieren. Es liegen Berichte über sowohl verstärkte als auch herabgesetzte Wirkung dieser Antikoagulanzien vor, wenn gleichzeitig mit Kortikosteroiden verabreicht. Deshalb sind Gerinnungsparameter zu überwachen, um den gewünschten Antikoagulans-Effekt aufrechtzuerhalten.
Antikonvulsiva - CARBAMAZEPIN	CYP3A4-INDUKTOR (und -SUBSTRAT)
Antikonvulsiva - PHENOBARBITAL - PHENYTOIN	CYP3A4-INDUKTOREN
Atropin, andere Anticholinergika	Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung sind möglich.
Anticholinergika - Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien	Die Muskelrelaxation kann länger anhalten Kortikosteroide können die Wirkung von Anticholinergika beeinflussen. 1) Akute Myopathie wurde mit gleichzeitiger Verabreichung hoher Dosen von Kortikosteroiden und Anticholinergika, wie beispielsweise neuromuskulären Blockern, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

	2) Antagonismus neuromuskulärer Blockierungseffekte von Pancuronium und Vecuronium wurden bei Patienten unter der Anwendung von Kortikosteroiden berichtet. Diese Wechselwirkung ist bei allen kompetitiv wirksamen neuromuskulären Blockern zu erwarten.
Antidiabetika	Nachdem Kortikosteroide den Blutzuckerspiegel erhöhen können, ist möglicherweise eine Anpassung der Dosierung der Antidiabetika erforderlich.
Antiemetika - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-INHIBITOREN (und -SUBSTRATE)
Antimykotika - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	CYP3A4-INHIBITOREN (und -SUBSTRATE) Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.
Antivirale Arzneimittel - HIV-PROTEASE INHIBITOREN	CYP3A4 INHIBITOREN (und -SUBSTRATE) 1) Protease-Inhibitoren, wie z.B. Indinavir und Ritonavir, können die Plasmakonzentration von Kortikosteroiden erhöhen. 2) Kortikosteroide können den Metabolismus von HIV-Protease-Inhibitoren beeinflussen und dadurch zu verringerten Plasmakonzentrationen führen.
Pharmakokinetische Booster - COBICISTAT	CYP3A4-INHIBITOR
Aromatase-Inhibitoren - AMINOGLUTETHIMID	Eine durch Aminoglutethimid induzierte adrenale Suppression kann endokrine Veränderungen bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden verschlimmern.
Cholinesterasehemmer	Steroide können die Effekte von Cholinesterasehemmern bei Myasthenia gravis reduzieren.
Herzglykoside	Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.
Kalziumkanalblocker - DILTIAZEM	CYP3A4-INHIBITOR (und -SUBSTRAT)
Kontrazeptiva (oral), Hormonersatztherapie - ETHINYLESTRADIOL/ ESTRADIOLVALERAT NORETHINDRON	CYP3A4-INHIBITOR (und -SUBSTRAT) Die Kortikoidwirkung kann verstärkt sein.
Grapefruitsaft	CYP3A4-INHIBITOR
Immunsuppressiva - CYCLOSPORIN	CYP3A4-INHIBITOR (und -SUBSTRAT) 1) Wenn gemeinsam mit Methylprednisolon verabreicht, kommt es zu einer gegenseitigen metabolischen Hemmung, welche die Plasmakonzentration von einem oder beider Substanzen erhöhen kann. Daher ist das Auftreten von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen nach gemeinsamer Verabreichung begünstigt. 2) Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methylprednisolon und Cyklosporin wurden Konvulsionen berichtet.
Immunsuppressiva - CYCLOPHOSPHAMID - TACROLIMUS	CYP3A4-SUBSTRATE
Makrolidantibiotika - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN	CYP3A4-INHIBITOREN (und -SUBSTRATE)
Makrolidantibiotika	

- TROLEANDOMYCIN	CYP3A4-INHIBITOR
NSAR (nicht steroidale Antirheumatika), - Salicylate - INDOMETHACIN - Hochdosiertes ASPIRIN (Acetylsalicylsäure)	1) Wenn gemeinsam mit Methylprednisolon verarbreicht, besteht eine erhöhte Neigung zum Auftreten gastrointestinaler Blutungen und Ulzerationen. 2) Methylprednisolon kann die Clearance-Rate von hochdosierter ASS erhöhen, was zu verminderten Serumspiegeln von Salicylat führen kann. Eine Beendigung der Behandlung mit Methylprednisolon kann zu erhöhten Salicylat-Serumspiegeln führen, wodurch ein erhöhtes Risiko von Salicylat-Toxizität entsteht.
- PRAZIQUANTEL	Ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut ist möglich.
- CHLOROQUIN, HYDROXYCHLOROQUIN, MEFLOQUIN	Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien und Kardiomyopathien.
- SOMATOTROPIN	Die Wirkung von Somatotropin kann vermindert werden.
- PROTIRELIN	Der TSH-Anstieg nach Protirelingabe kann vermindert sein.
- ACE-Hemmer	Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.
Substanzen mit Kalium-ausscheidender Wirkung Saluretika, Laxanzien	Bei gleichzeitiger Verabreichung von Kortikosteroiden und Substanzen mit Kalium-ausscheidender Wirkung (z. B. Diuretika) ist der Patient engmaschig auf Entwicklung von Hypokaliämie zu beobachten. Ein ebenfalls erhöhtes Risiko für das Entstehen einer Hypokaliämie besteht bei gleichzeitiger Verabreichung von Kortikosteroiden und Amphotericin B, Xanthinen oder Beta2-Agonisten.
Einfluss auf Untersuchungsmethoden	Hautreaktionen auf Allergietests (Prick-Test) können unterdrückt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Tierexperimentelle Daten zeigen, dass nach Verabreichung hoher Steroiddosen an Muttertiere fetale Missbildungen auftreten können. Die Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung von Methylprednisolon in der Schwangerschaft sind unzureichend. Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildung bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glukokortikoiden 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.
Bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit einer Langzeittherapie mit Kortikosteroiden behandelt wurden, sind Katarakte beobachtet worden.
Deshalb soll grundsätzlich während einer Schwangerschaft, besonders im ersten Trimenon, oder bei der Möglichkeit einer Schwangerschaft, die Behandlung nur unter strengster Indikationsstellung vorgenommen werden.

Stillzeit
Kortikosteroide werden in geringen Mengen in der Muttermilch ausgeschieden; daher soll bei Anwendung höherer Dosen oder bei Langzeitbehandlung abgestillt werden.
Die in der Muttermilch vorhandenen Kortikosteroide können bei gestillten Kindern das Wachstum unterdrücken und in die endogenen Glukokortikoid-Produktion eingreifen.
Dieses Arzneimittel ist während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für Mutter und Kind anzuwenden.

Fertilität
In Tierstudien hat sich gezeigt, dass Kortikosteroide die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Nebenwirkungen, wie Benommenheit, Schwindel, Sehstörungen und Müdigkeit können nach einer Behandlung mit Solu-Medrol auftreten. In diesem Fällen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden aufgetretenen Nebenwirkungen wurden gemäß MedDRA Systemorganklassen kategorisiert. Den in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen liegen folgende Angaben zur Häufigkeit zugrunde: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	**Häufigkeiten**	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	*Häufig*	Infektionen
	Nicht bekannt	Opportunistische Infektionen, Maskierung von Infektionen, Aktivierung latenter Infektionen, Peritonitis**, Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	*Nicht bekannt*	Störung der Blutbildung, Panzytopenie, Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Thrombozytoseneigung, Erhöhung des Thromboserisikos
Erkrankungen des Immunsystems	*Nicht bekannt*	Schwächung der Immunabwehr mit Erhöhung des Infektionsrisikos, Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel (inklusive anaphylaktoider oder anaphylaktischer Reaktion mit oder ohne Kreislaufkollaps, Herzstillstand, Bronchospasmus).
Endokrine Erkrankungen	*Häufig*	Cushingoid; Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
	Nicht bekannt	Steroid-Entzugserscheinungen, Inaktivität bzw. Atrophie der Nebennierenrinde, Induktion eines Cushing-Syndroms (Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht), reversible epidurale, epikardiale oder mediastinale Lipomatosen, Störung der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Impotenz)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*Häufig*	Natriumretention, Flüssigkeitsretention
	Nicht bekannt	Metabolische Azidose, epidurale Lipomatose, verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus, vermehrte Kaliumausscheidung, hypokaliämische Alkalose, Dyslipidämie, erhöhter Bedarf an Insulin (oder oralen Antidiabetika bei Diabetikern), negative Stickstoffbilanz (infolge Eiweiß-Katabolismus), erhöhter Harnstoffwert, gesteigerter Appetit (was zur Gewichtszunahme führen kann), Lipomatose
Psychiatrische Erkrankungen	*Häufig*	Affektstörung (einschließlich Depression und Euphorische Stimmung), Gemütsschwankungen*, abnormales Verhalten*, Schlaflosigkeit*, Gereiztheit*

Systemorganklassen	Häufigkeiten	Nebenwirkungen
	Nicht bekannt	Affektstörung (einschließlich Affektlabilität, psychische Abhängigkeit, Suizidgedanken), psychotische Störung (einschließlich Manie, Enttäuschung, Halluzination, Schizophrenie [Verschlechterung]), Verwirrungszustand, psychische Störung, Angst, Persönlichkeitsänderung, Schlafstörungen)
Erkrankungen des Nervensystems	*Nicht bekannt*	Erhöhter Hirndruck (mit Papillenödem [gutartiger Hirnhochdruck]), Krampfanfall, Amnesie, kognitive Störung, Benommenheit, Kopfschmerzen, Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie, Parästhesie, Hypoästhesie, Tremor
Augenerkrankungen	*Häufig*	Katarakt
	Nicht bekannt	Chorioretinopathie, Exophthalmus, Glaukom, Netzhautablösung, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4), Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	*Nicht bekannt*	Schwindel
Herzerkrankungen	*Nicht bekannt*	Kongestives Herzversagen (bei prädisponierten Patienten), Arrhythmien, Bradykardie unabhängig von Dauer und Geschwindigkeit der i.v.-Gabe, Kreislaufversagen, Herzstillstand, verstärkte Lungenstauung bei Patienten mit Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	*Häufig*	Hypertonie
	Nicht bekannt	Thrombotische Ereignisse, Hypotonie, erhöhte Kapillarfragilität, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	*Nicht bekannt*	Lungenembolie, Schluckauf, Bronchospasmus im Rahmen einer Anaphylaxie, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	*Häufig*	Peptische Ulzera (mit möglicher Perforation und Blutung)
	Nicht bekannt	Magenbluten, Darmdurchbruch, Pankreatitis, Peritonitis, ulzerative Oseophagitis, Oseophagitis, Schmerzen im Ober- und Unterbauch, Blähbauch, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	*Nicht bekannt*	Leberfunktionsstörung, Hepatitis***, Gelbsucht, Erhöhung der Leberenzyme
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	*Häufig*	Ekchymosen, Hautatrophie, Akne
	Nicht bekannt	Angioödem, Petechien, Teleangiektasie, Hautdehnungsstreifen, Hauthypopigmentierung, Hirsutismus, Hautausschlag, Erythem, Pruritus, Urtikaria, Hyperhidrose, Überempfindlichkeiten (z. B. Arzneimittelexanthem), lokale Fettgewebsatrophie bei Injektion in das Fettgewebe, Pannikulitis****, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

Systemorganklassen	Häufigkeiten	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	*Häufig*	Verzögertes Wachstum (bei Kindern), Osteoporose, Muskelschwäche
	Nicht bekannt	Osteonekrose, pathologische Frakturen, Muskelatrophie, Myopathie, neuropathische Arthropathie, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brustdrüse	*Nicht bekannt*	Unregelmäßige Menstruation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	*Häufig*	Wundheilungsstörungen
	Nicht bekannt	Peripheres Ödem, Reaktionen an der Einstichstelle, Erschöpfung, Unwohlsein, Fieber
Untersuchungen	*Häufig*	Herabgesetzter Kaliumwert im Blut
	Nicht bekannt	Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhter Augeninnendruck, herabgesetzte Kohlenhydrattoleranz, erhöhter Kalziumwert im Urin, Unterdrückung von Reaktionen auf Hauttests
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	*Nicht bekannt*	Sehnenriss (insbesondere der Achillessehne), Wirbelkompressionsfrakturen.

* bei Kindern sehr häufig
** Peritonitis kann das erste Zeichen oder Symptom einer gastrointestinalen Erkrankung wie etwa Perforation, Obstruktion oder Pankreatitis sein (siehe Abschnitt 4.4).
*** *Hepatitis* wurde bei intravenöser Verabreichung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
**** Nach Dosisreduktion oder Therapieabbruch, insbesondere nach langfristiger Behandlung mit hohen Dosen, wurden wenige Fälle von Pannikulitis berichtet. Pannikulitis tritt häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf; die meisten Fälle heilen spontan aus.

Nachfolgende Nebenwirkungen wurden bei folgenden kontraindizierten Arten der Verabreichung gemeldet:
Intrathekal/ Epidural: Arachnoiditis, funktionelle Magen-Darm Erkrankung/ Blasenfunktionsstörung, Kopfschmerzen, Meningitis, Paraparese/ *Paraplegie*, Krampfanfall, Empfindungsstörungen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Akute Vergiftungen mit Methylprednisolon sind nicht bekannt und wegen seiner geringen akuten Toxizität nicht zu erwarten. In sehr seltenen Fällen können jedoch, wie bei anderen Glukokortikoiden, akute Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum Schock auftreten. In einem solchen Fall sind die klinisch üblichen Notfallmaßnahmen erforderlich.
Methylprednisolon ist mit einer Clearance von etwa 20 ml/min. dialysierbar (Die metabolische Clearance beim Erwachsenen beträgt über 250 ml/min.).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kortikosteroide zur systemischen Anwendung; Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, rein; Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB04

Der Wirkstoff von Solu-Medrol ist Methylprednisolon, das 6-Methylderivat von Prednisolon. Er wird in Form des gut wasserlöslichen Natriumhydrogensuccinat-Esters eingesetzt, der *in vivo* schnell und vollständig hydrolysiert wird. Daher eignet sich Solu-Medrol besonders für intravenöse Therapien, bei denen rasch hohe Plasmaspiegel erreicht werden müssen.

Die hochkonzentrierte wässrige Lösung eignet sich besonders zur Therapie pathologischer Zustände, welche durch rasche und starke Hormonwirkungen beeinflussbar sind. Methylprednisolon besitzt stärkere antiinflammatorische sowie immunsuppressive Wirkungen als Prednisolon mit einer geringeren Neigung zum Entstehen von sowohl Natrium- als auch Flüssigkeitsretentionen.
Wegen der fehlenden mineralotropen Wirkung von Methylprednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Totalausfall der Nebennierenrindenfunktion zusätzlich ein Mineralokortikoid gegeben werden.

Methylprednisolon-Natriumsuccinat wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, vergleichenden National Acute Spinal Cord Injury Studies (NASCIS 2 und 3) bei akuten Rückgratverletzungen untersucht. Die Wirkung von hochdosiertem Methylprednisolon-Natriumsuccinat, das als initialer i.v.-Bolus von 30 mg/kg für 15 Minuten, gefolgt von einer 45-Minuten-Pause und einer kontinuierlichen i.v.-Infusion von 5,4 mg/kg KG/h über 24 Stunden verabreicht wurde, war signifikant für die neurologische Erholung, wenn es Patienten innerhalb von 8 Stunden nach der Verletzung (NASCIS 2) verabreicht wurde. Außerdem war die motorische Erholung bei denjenigen Patienten höher, die innerhalb von 3 bis 8 Stunden nach der Verletzung initial behandelt und über 48 Stunden mit demselben Regime behandelt wurden (NASCIS 3).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Während Glukokortikoide ihre antiinflammatorische Wirkung entfalten, bleibt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse unterdrückt. Die Pharmakokinetik von Methylprednisolon ist linear, unabhängig von der Art der Verabreichung.

Resorption
Nach intravenöser Applikation wird das Molekül enzymatisch von Esterasen in freies Methylprednisolon hydrolysiert.
Nach 30-minütiger Infusion von 1 g Methylprednisolon-Natriumsuccinat liegen die maximalen Plasmaspiegel zwischen 16 und 72 µmol/l.

Verteilung
Methylprednisolon wird im Gewebe weitverbreitet, passiert die Blut-Hirn-Schranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung von Methylprednisolon beträgt beim Menschen rund 77 %. Das ersichtliche Verteilungsvolumen liegt bei etwa 1,4 l/kg. In niedrigen Kortikosteroid-Konzentrationen wird ein großer Teil an Globuline gebunden. Steigende Konzentrationen des Arzneimittels führen zu erhöhten Anteilen sowohl des freien als auch an Albumin gebundenen Steroids, wobei sich die Menge des Globulin-assoziierten Teiles kaum verändert.

Biotransformation
Die Metabolisierung von Methylprednisolon erfolgt vorwiegend über CYP3A4, qualitativ mit jener von Cortisol vergleichbar, in der Leber zu den pharmakologisch inaktiven Hauptmetaboliten 20β-Hydroxymethylprednisolon und 20β-Hydroxy-6α-Methylprednisolon (siehe Abschnitt 4.5). Die

Metaboliten werden als Glucuronid- und Sulphatkonjugate, aber auch unkonjugiert im Urin ausgeschieden.
Methylprednisolon kann, so wie viele andere CYP3A4 Substrate, als Substrat für das ATP binding cassette (ABC) Transportprotein P-Glykoprotein agieren, indem es die Verteilung im Gewebe sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beeinflusst.

Elimination
Die mittlere Halbwertszeit für Methylprednisolon beträgt zwischen 1,8 und 5,2 Stunden. Die totale Clearance liegt bei 5 bis 6 ml/min/kg. Die Plasmahalbwertszeit von Methylprednisolon-Natriumsuccinat beträgt bei Probanden 2,3 bis 4,0 Stunden. Die Differenz zwischen Plasma- und pharmakologischer Halbwertszeit (etwa 12 bis 36 Stunden) ist durch das Anhalten der pharmakologischen Wirkung lange nach Elimination des Wirkstoffes zu begründen.
Bei den meisten Patienten sinken die Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 Stunden auf 0,12 bis 3,4 µmol/l bzw. innerhalb von 48 Stunden auf 0,06 bis 0,13 µmol/l. 4 Tage nach i.v.-Applikation sind 75 % der Dosis im Urin, nach 5 Tagen 9 % in den Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Die bei Studien mit wiederholter Gabe beobachtete Toxizität entsprach jener, die bei kontinuierlicher Verabreichung von exogenen Nebennierensteroiden zu erwarten ist.

Kanzerogenese
Methylprednisolon wurde keiner formalen Prüfung in Kanzerogenitätsstudien an Nagetieren unterzogen. Mit anderen Glukokortikoiden, die auf Kanzerogenität an Mäusen und Ratten getestet wurden, ergaben sich variable Ergebnisse. Veröffentlichte Daten weisen jedoch darauf hin, dass einige verwandte Glukokortikoide, einschließlich Budesonid, Prednisolon und Triamcinolon-Acetonid, die Häufigkeit von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen bei männlichen Ratten nach oraler Verabreichung mit dem Trinkwasser erhöhen können. Diese tumorfördernden Wirkungen ereigneten sich bei niedrigeren als die typischen klinischen Dosen auf mg/m^2-Basis.

Mutagenese
Methylprednisolon wurde keiner formalen Mutagenitätsprüfung unterzogen. Mutagenitätstests mit Methylprednisolon-Sulfonat, Methylprednisolon-Suleptanat und Prednisolon-Farnesylat, die eine strukturelle Ähnlichkeit mit Methylprednisolon aufweisen, verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität
Männliche Ratten erhielten Corticosteron in Dosen zu 0, 10 und 25 mg/kg/Tag als subkutane Injektion einmal täglich über 6 Wochen und wurden mit unbehandelten weiblichen Ratten gepaart. Die hohe Dosierung wurde nach Tag 15 auf 20 mg/kg/Tag herabgesetzt. Es wurden reduzierte Kopulationspfropfen beobachtet, die möglicherweise ein Nebeneffekt der Gewichtsreduktion der Fortpflanzungsorgane waren. Die Anzahl der Einnistungen und Lebendfeten war reduziert.
Für Kortikosteroide wurde gezeigt, dass sie in vielen Spezies teratogen wirken, wenn sie in einer Dosierung äquivalent zu der menschlichen angewendet werden. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktion haben Glukokortikoide wie Methylprednisolon eine Zunahme der Häufigkeit von Missbildungen (Gaumenspalte, Fehlbildungen des Skeletts), embryofetaler Letalität (z. B. Zunahme von Embryonenresorptionen) und intrauteriner Wachstumsverzögerungen gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

einbasiges Natriumphosphat- Monohydrat
zweibasiges wasserfreies Natriumphosphat
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Zur Rekonstitution der Injektionslösung darf nur das beigefügte Lösungsmittel verwendet werden. Angaben zur Herstellung der Infusionslösung siehe Abschnitt 6.6.

Inkompatibilitäten
Um Inkompatibilitäts- und Stabilitätsprobleme zu vermeiden, wird empfohlen, Methylprednisolon-Natriumsuccinat getrennt von anderen Bestandteilen bei der intravenösen Anwendung zu verabreichen. In einer Lösung mit Methylprednisolon physikalisch unverträgliche Arzneistoffe umfassen, beschränken sich jedoch nicht nur auf: Allopurinol-Natrium, Doxapram-HCl, Tygecyclin, Diltiazem-HCl, Kalziumglukonat, Vecuroniumbromid, Rocuroniumbromid, Cisatracuriumbesylat, Glycopyrrolat, Propofol (siehe Abschnitt 6.6 für zusätzliche Informationen).

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.
Dieses Arzneimittel ist zur einmaligen Entnahme bestimmt. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 12 Stunden bei 25°C und für 48 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort nach Anbruch verwendet werden, es sei denn, die Art des Öffnens und der Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird das Produkt nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält je eine Klarglas Typ I Durchstechflasche mit Bromobutyl Gummistopfen und Flip-Cap Verschluss mit Pulver und eine Klarglas Typ I Durchstechflasche mit Bromobutyl Gummistopfen und Flip Cap Verschluss mit Lösungsmittel.

<u>Solu-Medrol 500 mg – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel:</u>
1 Durchstechflasche mit Pulver + 1 Durchstechflasche mit 7,8 ml Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel.

<u>Solu-Medrol 1 000 mg – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel:</u>
1 Durchstechflasche mit Pulver + 1 Durchstechflasche mit 15,6 ml Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Lösungsmittel wird unter aseptischen Bedingungen zur Trockensubstanz gegeben und zum Lösen leicht geschüttelt, bis die Lösung klar ist.

Parenteralia sollten vor Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden.

Zur Vermeidung von Kompatibilitäts- und Stabilitätsproblemen wird empfohlen, Methylprednisolon-Natriumsuccinat, wann immer möglich, ohne Beimischung anderer Arzneimittel als i.v.-Stoß durch i.v.-Zugang od. i.v.-"Huckepack" (piggy-back) Infusion oder mittels Infusionspumpe zu applizieren.

Die rekonstituierte Lösung kann unverdünnt als intravenöse Injektion gegeben oder als intravenöse Infusion mit 5%-iger wässriger Glukose, mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%-iger Glukose in 0,45 % oder 0,9 % NaCl verdünnt werden.

Die i.v.-Verträglichkeit und Stabilität von Methylprednisolon-Natriumsuccinat bzw. dessen Mischungen mit anderen Parenteralia hängen vom pH-Wert der Lösungen, Konzentration, Zeitdauer, Temperatur und der Löslichkeit des Wirkstoffes ab.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Solu-Medrol 500 mg – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel: Zul.-Nr. 16.217
Solu-Medrol 1 000 mg – Trockenstechampulle mit Lösungsmittel: Zul.-Nr. 16.218

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. März 1978
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Mai 2021

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.