

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Methylprednisolon AL 4 mg Tabletten  
Methylprednisolon AL 16 mg Tabletten  
Methylprednisolon AL 32 mg Tabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

**Methylprednisolon AL 4 mg Tabletten**  
1 Tablette enthält 4 mg Methylprednisolon.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
1 Tablette enthält 28,05 mg Lactose-Monohydrat.

**Methylprednisolon AL 16 mg Tabletten**  
1 Tablette enthält 16 mg Methylprednisolon.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
1 Tablette enthält 112,2 mg Lactose-Monohydrat.

**Methylprednisolon AL 32 mg Tabletten**  
1 Tablette enthält 32 mg Methylprednisolon.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
1 Tablette enthält 224,4 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Tablette

**Methylprednisolon AL 4 mg Tabletten**  
Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Methylprednisolon AL 16 mg Tabletten**  
**Methylprednisolon AL 32 mg Tabletten**  
Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Methylprednisolon AL ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad:

Rheumatische Gelenkerkrankungen, Rheumatologie

- Aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen, z.B. schnell destruierend verlaufende Form und/oder extraartikuläre Manifestationen
- Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis.

Pneumologie

- 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, Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atem-

not, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte).

Erkrankungen der oberen Luftwege

Schwere Verlaufsformen von Pollinosis und Rhinitis allergica, nach Versagen intranasal verabreichter Glucocorticoide.

Dermatologie/Autoimmunerkrankungen

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

- Allergische, pseudoallergische und infektiologische Erkrankungen: z.B. akute Urtikaria, anaphylaktoide Reaktionen, Arzneimittelexantheme, Erythema exsudativum multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Pustulosis acuta generalisata, Erythema nodosum, akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), allergisches Kontaktekzem
- Autoimmunerkrankungen: z.B. Dermatomyositis, chronisch discoider und subakut kutaner Lupus erythematoses.

Hämatologie

Autoimmunhämolytische Anämie.

Gastroenterologie

- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn.

Substitutionstherapie

Nebennierenrinden-Insuffizienz jeglicher Genese (z.B. M. Addison, adrenogenitales Syndrom, Z. n. Adrenalectomie, ACTH-Mangel) jenseits des Wachstumsalters (Mittel der ersten Wahl sind Hydrocortison und Cortison).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten. Generell werden relativ hohe Initialdosen angewendet, die bei akuten schweren Verlaufsformen deutlich höher sein müssen als bei chronischen Erkrankungen. Je nach klinischer Symptomatik und Ansprechverhalten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis (im Allgemeinen zwischen 4 und 12 mg Methylprednisolon täglich) reduziert werden. Speziell bei chronischen Erkrankungen ist oft eine Langzeitbehandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen erforderlich.

Als Dosierungsrichtlinien können gelten:

Obstruktive Atemwegserkrankungen

Initial 32–40 mg Methylprednisolon täglich, Dosisreduktion um 8 mg alle 4 Tage. Nach 3–4 Wochen Beendigung der Therapie, ggf. Umsetzen auf inhalierbare Glucocorticoide.

Bei nicht ausreichendem Ansprechen schwerer Asthmaformen längerfristige Therapie mit der geringstmöglichen Dosis von 4–8 mg Methylprednisolon täglich.

Die Therapie sollte zirkadian erfolgen, eine alternierende Therapie ist meist nicht möglich. Bei starken nächtlichen und frühmorgentlichen Beschwerden kann die Tagesdosis auf  $\frac{2}{3}$  morgens und  $\frac{1}{3}$  abends (18.00–20.00 Uhr) aufgeteilt werden.

Interstitielle Lungenerkrankungen

Akute Alveolitis

Initial 32–40 mg Methylprednisolon täglich für 1 Woche (bei Bedarf auf 2 Gaben pro Tag verteilt), danach langsame Dosisreduktion mit Umsetzen auf 1-mal tägliche Applikation.

Lungenfibrose

Initial 24–32 mg Methylprednisolon täglich, ggf. in Kombination mit Azathioprin oder Penicillamin. Langsame Dosisreduktion auf individuelle Erhaltungsdosen von 4–8 mg Methylprednisolon täglich.

Sarkoidose

Initial 32–40 mg Methylprednisolon täglich bis zum Wirkungseintritt, ggf. auf 2 Einzeldosen verteilt. Abbau der Therapie innerhalb 4–6 Wochen, dabei Umsetzen auf 1-mal tägliche Gabe. Chronische Formen der Stadien II und III benötigen eine Langzeittherapie mit Tagesdosen von 8–12 mg Methylprednisolon, wobei eine alternierende Gabe bevorzugt werden sollte.

Pollinosis, Rhinitis allergica

Zusätzlich zu Antihistaminika und lokal wirksamen Prophylaktika und Antiallergika, wenn diese nicht ausreichend wirken oder die Gefahr der Beteiligung der mittleren und kleinen Atemwege besteht:

Kurzzeittherapie mit initial 16 mg Methylprednisolon täglich morgens für 4 Tage (nur in Einzelfällen initial höhere Dosis erforderlich). Dosisreduktion auf 8 mg Methylprednisolon täglich für weitere 4 Tage. Beendigung der Therapie nach 8 Tagen, bei nicht ausreichendem Ansprechen ggf. Fortsetzung der Behandlung für 1–2 Wochen mit 4–8 mg Methylprednisolon täglich.

Hauterkrankungen

Je nach Schweregrad und Verlaufsform können initial 80–160 mg Methylprednisolon indiziert sein. Die Dosisreduktion erfolgt schnell, so dass die Therapie im Allgemeinen nach 2–4 Wochen beendet werden kann. Nur in wenigen Fällen ist eine länger dauernde Therapie über Wochen und Monate notwendig.

Autoimmunerkrankungen

Je nach Schweregrad und Organbeteiligung initial 40–160 mg Methylprednisolon täglich, dann langsame Reduzierung auf die Erhaltungsdosis, die u. U. über Jahre erforderlich ist. Bei akuten Verläufen kann initial eine hoch dosierte Stoßtherapie notwendig sein.

Rheumatische Gelenkerkrankungen

Initial 16–24 mg Methylprednisolon täglich, bei viszeraler Beteiligung auch bis 60 mg Methylprednisolon täglich. Anzustreben ist eine Erhaltungsdosis, die nicht über 6 mg Methylprednisolon täglich liegt.

Blutkrankheiten

Immunhämolytische Anämie: Initial 80–160 mg Methylprednisolon täglich, nach Ansprechen der Therapie (meist innerhalb von 2 Wochen) langsamer Abbau auf die Erhaltungsdosis.

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Initial 40–80 mg Methylprednisolon täglich, dann langsamer Abbau der Dosis. Bei Colitis ulcerosa sollte die Therapie möglichst schnell beendet werden. Ist bei Morbus Crohn eine Langzeittherapie erforderlich,

sollte die alternierende Gabe angestrebt werden.

Substitutionstherapie bei Nebennierenrinden-Insuffizienz

4–8 mg Methylprednisolon täglich, erforderlichenfalls zusammen mit einem Mineralocorticoid.

**Art und Dauer der Anwendung**

Die Tabletten werden zu oder nach dem Essen, vornehmlich nach dem Frühstück, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Die Tagesdosis sollte in der Regel morgens (zwischen 6.00 und 8.00 Uhr) einmalig verabreicht werden (zirkadiane Therapie). Die Möglichkeit zur alternierenden Therapie ist in Abhängigkeit vom Krankheitsbild und der individuellen Reaktion zu prüfen.

Sobald ein befriedigendes Behandlungsergebnis erreicht ist, wird die Dosis bis zur erforderlich erachteten Erhaltungsdosis reduziert oder beendet.

Vorgehen beim Absetzen:

- **Hohe und höchste Dosen über wenige Tage:**

Sofort absetzen.

- **Behandlung über 3–4 Wochen:**

Tagesdosen über 12 mg Methylprednisolon: Tägliche Reduktion um 4 mg. Tagesdosen von 12 mg Methylprednisolon: Reduktion um 2 mg alle 2–3 Tage oder um 4 mg alle 4–6 Tage.

- **Langzeittherapie mit Erhaltungsdosis:**

Nach länger dauernder Behandlung, insbesondere mit vergleichsweise hohen Dosen, darf Methylprednisolon nicht abrupt, sondern muss ausschleichend abgesetzt werden. Reduktion der Dosis um 2 mg alle 2–3 Tage, in der letzten Woche Einnahme von 2 mg Methylprednisolon jeden 2. Tag. Gegebenenfalls Kontrolle des adrenalen Regelkreises.

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

Wahl der Darreichungsformen

Methylprednisolon steht in weiteren Wirkstärken zur Verfügung.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Methylprednisolon AL ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Glukokortikoide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Für die kurzfristige Anwendung bei vitaler Indikation gibt es sonst keine Kontraindikationen.

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

Bei schweren Infektionen darf Methylprednisolon AL nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektiöser Therapie angewendet werden.

Eine Pharmakotherapie mit Methylprednisolon AL sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektiöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

- Akute Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- HBsAg-positive chronisch-aktive Hepatitis
- Ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen
- Systemische Mykosen und Parasitosen (z.B. Nematoden)
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- Akute und chronische bakterielle Infektionen
- Bei Tuberkulose in der Anamnese (cave Reaktivierung!) Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz.

Zusätzlich sollte eine Pharmakotherapie mit Methylprednisolon AL nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulzera
- schwerer Osteoporose
- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwerem Diabetes mellitus
- psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch)
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Hornhautläsionen und Hornhautverletzungen.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf Methylprednisolon AL nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, mit Abszessen oder eitrigen Entzündungen
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ).

Die Zeichen einer peritonealen Reizung nach gastrointestinaler Perforation können bei Patienten, die hohe Dosen von Glukokortikoiden erhalten, fehlen.

Während der Anwendung von Methylprednisolon AL ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen und die Stoffwechseleinstellung muss regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit Methylprednisolon AL ist bei Patienten mit Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

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

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

Bei Behandlung einer Myasthenia gravis kann es initial zu einer Symptomverschlechterung, bis hin zu einer myasthenischen Krise, kommen, weshalb die Einstellung auf Corticosteroide stationär erfolgen sollte. Insbesondere bei schwerer facio-pharyngealer Symptomatik und Minderung des Atemvolumens sollte die Therapie mit Methylpred-

nisolon AL einschleichend begonnen werden.

Die Behandlung mit Methylprednisolon AL kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnostik erschweren.

Eine Behandlung mit Glukokortikoiden kann durch Immunsuppression zu einem erhöhten Infektrisiko führen, auch durch solche Krankheitserreger, die ansonsten selten Infektionen verursachen (sog. opportunistische Infektionen).

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg bei höheren Dosierungen der Corticoide beeinträchtigt werden kann. Daher wird bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit höherer Dosierung (ausgenommen bei Substitutionstherapie) eine Impfung nicht empfohlen.

Bei einer lang dauernden Therapie mit Methylprednisolon AL sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in 3-monatigen Abständen) angezeigt. Bei vergleichsweise hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen.

Kommt es während der Behandlung mit Methylprednisolon AL zu besonderen körperlichen Stresssituationen (Unfall, Operation, Geburt etc.) kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen sollte für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Corticoid-Ausweis ausgestellt werden.

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

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

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

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt werden, besonders schwer, manchmal auch lebensbedrohlich, verlaufen. Insbesondere gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit

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

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

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

**Hepatobiliäre Wirkungen**

Selten wurden Leber- und Gallenerkrankungen berichtet, diese waren in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung reversibel. Daher besteht die Notwendigkeit einer geeigneten Überwachung.

Die Anwendung von Methylprednisolon AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Methylprednisolon AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Methylprednisolon AL nicht einnehmen.

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

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol  
Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

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

Diltiazem

Inhibition des Metabolismus von Methylprednisolon (CYP3A4) und des P-Glykoproteins. Der Patient sollte bei Behandlungsbeginn mit Methylprednisolon überwacht

werden. Eine Dosisanpassung von Methylprednisolon kann erforderlich sein.

Östrogene (z.B. Ovulationshemmer)

Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

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

Die Kortikoidwirkung kann vermindert werden.

Ephedrin

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

Antacida

Aluminiumhydroxidhaltige Antazida reduzieren die Bioverfügbarkeit von Prednison. Entsprechende Untersuchungen für Methylprednisolon liegen nicht vor. Wechselwirkungen können somit nicht sicher ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, die Arzneimittel mit einem zeitlichen Abstand von ca. 2h einzunehmen.

Herzglykoside

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxanzien

Die Kaliumausscheidung kann erhöht werden.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien

Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Antidiabetika

Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarin-Derivate

Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt werden.

Praziquantel

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

Somatropin

Die Wirkung von Somatropin kann vermindert werden.

Protirelin

Der TSH-Anstieg nach Gabe von Protirelin kann reduziert sein.

Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin

Die Gefahr von gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen kann erhöht werden

Atropin, andere Anticholinergika

Zusätzliche Augeninnendruck-Steigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Methylprednisolon AL sind möglich.

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin

Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.

Ciclosporin

Die Blutspiegel von Ciclosporin können erhöht werden: Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.

ACE-Hemmstoffe

Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden: Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*Schwangerschaft*

Während der Schwangerschaft soll eine Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung von Methylprednisolon in der Schwangerschaft beim Menschen sind unzureichend.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Fetus nicht auszuschließen. Methylprednisolon führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe Abschnitt 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glucocorticoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Werden Glucocorticoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

*Stillzeit*

Glucocorticoide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Belastung des Säuglings wird dabei in der Regel weniger als 1/100 der systemisch bei der stillenden Mutter zur Verfügung stehenden Dosis betragen. Vorsorglich sollte trotzdem bei Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung abgestellt werden.

*Fertilität*

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

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

Unter der Behandlung mit Methylprednisolon AL kann durch bestimmte unerwünschte Wirkungen, wie z.B. Verminderung der Sehschärfe (infolge Linsentrübung oder Erhöhung des Augeninnendrucks), Schwindel oder Kopfschmerzen, in seltenen Fällen die Fähigkeit z.B. zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein..

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

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

**Hormonersatztherapie**

Geringes Nebenwirkungsrisiko bei Beachtung der empfohlenen Dosierungen.

**Pharmakotherapie**

In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Leukozytose (initial, im Therapieverlauf reversibel), Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie, Thrombozytose, Leukozytose.

**Erkrankungen des Immunsystems**

Schwächung der Immunabwehr mit Erhöhung des Infektionsrisikos (bestimmte virusbedingte Erkrankungen (z.B. Varizellen, Herpes simplex oder – während der virämischen Phase – Herpes zoster) können einen schweren, manchmal lebensbedrohlichen Verlauf nehmen), Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen.

**Endokrine Erkrankungen**

Adrenale Suppression oder Atrophie und Induktion eines Cushing Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhö, Hirsutismus, Impotenz).

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**  
(Reversible) epidurale, epikardiale oder mediastinale Lipomatosen.

Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung mit möglicher Hypokaliämie (cave: Rhythmusstörungen), verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, verstärkter Eiweißabbau.

**Psychiatrische Erkrankungen**

Schwere Depressionen, Gereiztheit, Persönlichkeitsänderungen, Stimmungsschwankungen, Euphorie, Antriebs- und Appetitsteigerung, Psychosen, Schlafstörungen.

**Erkrankungen des Nervensystems**

Pseudotumor cerebri (insbesondere bei Kindern), Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie, Schwindel, Kopfschmerzen.

**Augenerkrankungen**

Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge; Chorioretinopathie.

Nicht bekannt: verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

**Herzkrankungen**

Progression der Stauungslunge bei Linksherzinsuffizienz

**Gefäßerkrankungen**

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

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Magen-Darm-Ulcera mit der Gefahr einer Perforation (mit z.B. Peritonitis), gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Oberbauchbeschwerden.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Erhöhung von Leberenzymen.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

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

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Muskelatrophie und -schwäche, bei Myasthenia gravis reversible Zunahme der Muskelschwäche bis hin zur myasthenischen Krise, Auslösung einer akuten Myopathie bei zusätzlicher Anwendung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (siehe auch Abschnitt 4.5), Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzzeitiger Anwendung möglich), in schweren Fällen mit der Gefahr von Knochenbrüchen, aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens), Sehnenruptur.

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

**Untersuchungen**

Gewichtszunahme.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Akute Intoxikationen mit Methylprednisolon sind nicht bekannt. Bei Überdosierungen ist mit verstärkten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen.

Ein Antidot für Methylprednisolon ist nicht bekannt.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoid

ATC-Code: H02AB04

**Wirkungsweise**

Methylprednisolon ist ein nicht fluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie.

Methylprednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und

unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.

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

Beim androgenitalen Syndrom ersetzt Methylprednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotrophin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralocorticoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden.

In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Methylprednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z.B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).

Länger dauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der NNR.

Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene und beim Prednisolon noch nachweisbare mineralotrope Effekt besteht bei Methylprednisolon praktisch nicht mehr, so dass die Serumelektrolyte auch unter hohen Dosen von Methylprednisolon AL nahezu konstant und im Normbereich bleiben.

Die Wirkung von Methylprednisolon bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität.

Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde: Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf  $\beta_2$ -Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach Einnahme von Methylprednisolon AL werden maximale Serumkonzentrationen von Methylprednisolon innerhalb von 1½ Stunden erreicht, die Serumhalbwertszeit beträgt etwa 2–3 Stunden. Dosisunabhängig werden 77% an Eiweiß gebunden, und zwar nur an Albumin, nicht an Transkortin.

Methylprednisolon wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, weniger als 10% der applizierten Dosis werden unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten (11-Keto- und 20-Hydroxy-Verbindungen) sind hormonell inaktiv und werden vorwiegend renal eliminiert. Innerhalb von 10 Std. erscheinen etwa 85% der applizierten Dosis im Urin, etwa 10% in den Fäzes. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Metabolisierung von Methylprednisolon nicht beeinträchtigt, eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

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

Bioverfügbarkeit:

Die absolute Bioverfügbarkeit von Methylprednisolon nach Einnahme von Methylprednisolon-Tabletten im Vergleich zu Methylprednisolon-Hemisuccinat i.v. beträgt 89%.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Die akute orale Toxizität an der Ratte (LD<sub>50</sub>) ist größer als 4 g/kg Körpergewicht. Als maximale orale Tagesdosis für den Menschen werden 80–160 mg (ca. 1,3–2,6 mg/kg Körpergewicht und Tag) angegeben.

#### 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

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

#### Reproduktionstoxizität

Methylprednisolon ruft im Tierexperiment bei Mäusen Gaumenspalten hervor. Ratten und Kaninchen erwiesen sich als resistent für diese Schädigungen. Glucocorticoide 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

Cellulosepulver, Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke (Mais).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

#### *Methylprednisolon AL 4 mg Tabletten*

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten.

#### *Methylprednisolon AL 16 mg Tabletten*

Originalpackung mit 10, 20, 50 und 100 Tabletten.

#### *Methylprednisolon AL 32 mg Tabletten*

Originalpackung mit 10 und 50 Tabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
info@aliud.de

## 8. Zulassungsnummern

51180.00.00  
51181.00.00  
63928.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

#### *Methylprednisolon AL 4 mg Tabletten*

#### *Methylprednisolon AL 16 mg Tabletten*

Datum der Erteilung der Zulassung:

7. Juni 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

21. Mai 2013

#### *Methylprednisolon AL 32 mg Tabletten*

Datum der Erteilung der Zulassung:

1. Februar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

9. April 2013

## 10. Stand der Information

September 2017

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin