

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL

Metasol 4 mg Tabletten
Metasol 8 mg Tabletten
Metasol 16 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Metasol 4 mg enthält 4 mg Methylprednisolon.
1 Tablette Metasol 8 mg enthält 8 mg Methylprednisolon.
1 Tablette Metasol 16 mg enthält 16 mg Methylprednisolon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette Metasol 4 mg enthält 72,30 mg Lactose-Monohydrat.
1 Tablette Metasol 8 mg enthält 71,30 mg Lactose-Monohydrat.
1 Tablette Metasol 16 mg enthält 70,20 mg Lactose-Monohydrat.

1 Tablette Metasol enthält Spuren an Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

<i>Metasol 4 mg Tabletten:</i>	Weiß bis leicht gelb-weiß, runde Tablette mit Kreuzbruchrille und einem Durchmesser von ca. 7 mm.
<i>Metasol 8 mg Tabletten:</i>	Weiß, runde Tablette mit Kreuzbruchrille auf einer Seite und einem Durchmesser von ca. 7 mm.
<i>Metasol 16 mg Tabletten:</i>	Weiß, runde Tablette mit Kreuzbruchrille auf einer Seite und einem Durchmesser von ca. 7 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Metasol 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 extra-artikuläre Manifestationen.
 - Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis.
- ***Pneumonologie***

- Asthma bronchiale, gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren.
- akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenkrankheit (COPD).
- interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis, Lungenfibrose, Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte).

- **Erkrankungen der oberen Luftwege**

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

- **Dermatologie**

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

Allergische, pseudoallergische und infekt-allergische Erkrankungen: z.B. akute Urtikaria, anaphylaktoide Reaktionen, Arzneimittelexantheme, Erythema exsudativum multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Pustulosis acuta generalisata, Erythema nodosum, akute febrile neutrophile Dermatoze (Sweet-Syndrom), allergisches Kontaktekzem.

Autoimmunerkrankungen: z.B. Dermatomyositis, chronisch discoider und subakut cutaner Lupus erythematodes.

- **Hämatologie**

Autoimmunhämolytische Anämie

- **Gastroenterologie:**

Colitis ulcerosa

Morbus Crohn

- **Substitutionstherapie:**

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

Metasol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 allgemeine Dosierungsrichtlinien können gelten:

Anfangsdosis

Für Erwachsene 12 – 160 mg täglich.

Für Jugendliche und Kinder über 6 Jahren 0,8 – 1,5 mg/kg Körpergewicht, jedoch nicht mehr als 80 mg täglich.

Erhaltungsdosis

Für Erwachsene 4 – 12 mg täglich, kurzzeitig bis 16 mg täglich.

Für Jugendliche und Kinder über 6 Jahren 2 – 4 mg täglich, kurzzeitig bis 8 mg täglich.

Bei den einzelnen Indikationen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

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

Akute Exazerbation einer COPD: empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen

Interstitielle Lungenerkrankungen

Akute Alveolitis:

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

Lungenfibrose:

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

Sarkoidose:

Initial 32 - 40 mg Methylprednisolon täglich bis zum Wirkungseintritt, ggf. auf zwei Einzelgaben verteilt. Abbau der Therapie innerhalb 4 - 6 Wochen, dabei Umsetzen auf einmal tägliche Gabe. Chronische Formen der Stadien II und III benötigen eine Langzeittherapie mit Tagesdosen von 8 - 12 mg Methylprednisolon, wobei eine alternierende Gabe zu bevorzugen ist.

Pollinosis, Rhinitis allergica

Zusätzlich zu Antihistaminika, lokal wirksamen Prophylaktika und Antiallergika, wenn diese bei schweren Verlaufsformen nicht ausreichend wirken:

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 mit kutaner Ausprägung

Je nach Schweregrad und Organbeteiligung initial 40 - 60 mg Methylprednisolon täglich, dann langsame Reduzierung auf die Erhaltungsdosis, die u. U. über Jahre erforderlich ist. Bei akuten Verläufen kann initial eine hochdosierte Stoßtherapie notwendig sein.

Rheumatische Gelenkerkrankungen

Initial 16 - 24 mg Methylprednisolon täglich, bei viszeraler Beteiligung auch bis zu 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 ist die Therapie möglichst schnell zu beenden. Ist bei Morbus Crohn eine Langzeittherapie erforderlich, ist die alternierende Gabe anzustreben.

Substitutionstherapie bei Nebennierenrinden-Insuffizienz

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

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

- a. Vorgehen beim Absetzen:
Hohe und höchste Dosen über wenige Tage: Sofort absetzen.
- b. 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.
- c. 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.

Wahl der Darreichungsformen

Metasol steht in Form von Tabletten zu 4 mg, 8 mg und 16 mg zur Verfügung. Bruch- und Kreuzbruchkerben erlauben die jeweils erforderlichen unterschiedlichsten Einzeldosierungen.

Patienten mit Leberzirrhose oder Hypothyreose

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Von der über die Substitution und die Notfalltherapie hinausgehenden Behandlung mit Kortikoiden ist abzusehen bei:

- Magen-Zwölffingerdarm-Ulzera,

- schwerer Osteoporose,
- psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese,
- virusbedingten Erkrankungen (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster (virämische Phase), Varizellen),
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen bzw. ein Jahr nach einer BCG-Impfung,
- Amöbeninfektionen,
- Systemmykosen,
- Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form,
- Lymphadenopathie nach BCG-Impfung,
- Eng- und Weitwinkelglaukom,
- Myopathie,
- latenter oder manifester Tuberkulose,
- Herpeskeratitis,
- Kindern unter 6 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- HBsAg-positive chronisch-aktive Hepatitis
- 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 Metasol nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwerem Diabetes mellitus
- Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen

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

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ).

Während der Anwendung von Metasol ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit Metasol ist bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

Sklerodermiebedingte renale Krise

Vorsicht ist bei Patienten mit systemischer Sklerose aufgrund einer erhöhten Inzidenz (möglicherweise tödlicher) sklerodermiebedingter renalere Krisen mit Hypertonie und einer verringerten Harnausscheidung bei einer täglichen Dosis von 12 mg oder mehr Methylprednisolon geboten. Daher sollten der Blutdruck und die Nierenfunktion (Serumkreatinin) bei diesen Patienten routinemäßig überprüft werden. Wenn Verdacht auf eine renale Krise besteht, sollte der Blutdruck sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung wurde bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach Anwendung von Methylprednisolon allein oder in

Kombination mit anderen, chemotherapeutischen Arzneimitteln von Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie Patienten mit einer hohen Proliferationsrate, hoher Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sollten engmaschig überwacht und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nach der Anwendung von Corticosteroiden wurde vom Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Kortikosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Ein Auftreten von Thrombose einschließlich venöser Thromboembolie unter Corticosteroiden wurde berichtet. Daher sollten Corticosteroide 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 verschwommenes 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.

Bei Behandlung einer Myasthenia gravis (Off-Label-Indikation) kann es initial zu einer Symptomverschlechterung kommen, weshalb die Einstellung auf Corticosteroide stationär erfolgen sollte. Insbesondere bei schwerer facio-pharyngealer Symptomatik und Minderung des Atemvolumens sollte die Therapie mit Metasol einschleichend begonnen werden.

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

Eine lang dauernde Anwendung auch geringer Mengen von Methylprednisolon führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko auch durch solche Mikroorganismen, 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.

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

Kommt es während der Behandlung mit Metasol 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: Exazerbation 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 verlaufen. Insbesondere gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Metasol Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Bei nicht adäquat eingestellter Hypothyreose oder Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein und es sollte eine sorgfältige Überwachung erfolgen.

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 (siehe Abschnitt 4.8).

Einfluss auf Untersuchungsmethoden

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

Kinder

Nach der systemischen Anwendung von Glukokortikoiden bei Frühgeborenen wurde vom Auftreten einer hypertrophischen Kardiomyopathie berichtet. Bei Säuglingen, die eine systemische Behandlung mit Glukokortikoiden erhalten, sollte die myokardiale Struktur und Funktion mittels Echokardiogramm überwacht werden.

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

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Metasol

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Herzglykoside	Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.
Saluretika/Laxantia	Die Kaliumausscheidung wird verstärkt.
Antidiabetika	Die blutzuckersenkende Wirkung wird vermindert.
Cumarin-Derivate	Die Antikoagulantienwirkung wird abgeschwächt.

Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin	Die Gefahr von Magen-Darm-Blutungen wird erhöht.
Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien	Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.
Atropin, andere Anticholinergika	Zusätzliche Augen-Innendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Methylprednisolon sind möglich.
Praziquantel	Durch Corticosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.
Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin	Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.
Somatropin	Die Wirkung von Somatropin kann vermindert werden.
Protirelin	Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.
Östrogene (z.B. Ovulationshemmer)	Die Corticoidwirkung kann verstärkt werden.
Antacida	Bei gleichzeitiger Gabe von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid kann es bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu einer Reduktion der Bioverfügbarkeit von Methylprednisolon kommen.
Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon	Die Corticoidwirkung wird vermindert.
Ciclosporin	Die Blutspiegel von Ciclosporin werden erhöht: Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.
ACE-Hemmstoffe	Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.
Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol	Die Corticoidwirkung kann verstärkt werden.
Diltiazem	Inhibition des Metabolismus von Methylprednisolon (CYP3A4) und des P-Glycoproteins. Der Patient sollte bei Behandlungsbeginn mit Methylprednisolon überwacht werden. Eine Dosisanpassung von Methylprednisolon kann erforderlich sein.
Ephedrin	Der Metabolismus von Glucocorticoiden kann beschleunigt und hierdurch deren Wirksamkeit abgeschwächt werden.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft soll eine Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Fetus nicht auszuschließen. Methylprednisolon führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe 5.3).

Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glucocorticoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert.

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. Bei Dosen bis zu 10 mg/Tag liegt die über die Muttermilch aufgenommene Menge unter der Nachweisgrenze. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem soll die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden. Vorsorglich soll bei Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung abgestellt werden.

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

Unter Behandlung mit Metasol 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

Die im Folgenden genannten Nebenwirkungen sind ohne Häufigkeitsangaben aufgeführt, das heißt, ihre Häufigkeit ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie, Thrombozytopenie, Thrombozytose.

Erkrankungen des Immunsystems: Schwächung der Immunabwehr, Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Arzneimittelexanthem.

Endokrine Erkrankungen: Phäochromozytom-Krise (siehe Abschnitt 4.4), adrenale Suppression und Induktion eines Cushing Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: In Zusammenhang mit der Anwendung von Methylprednisolon bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen wurden Fälle eines Tumorlyse-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Reversible epidurale, epikardiale oder mediastinale Lipomatosen, Diabetes mellitus, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), verstärkter Eiweißabbau.

Psychiatrische Erkrankungen: Depressionen, Gereiztheit, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen, 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. Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzkrankungen: Progression der Stauungslunge bei Linksherzinsuffizienz, hypertrophische Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Magen-Darm-Ulzera mit der Gefahr einer Perforation (mit z.B. Peritonitis), gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Oberbauchbeschwerden.

Leber- und Gallenerkrankungen: Erhöhung von Leberenzymen (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, Rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung.

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 Oberschenkel-knochens), Sehnenruptur, Wachstumshemmung bei Kindern.

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sklerodermiebedingte renale Krise.

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Impotenz).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: verzögerte Wundheilung

Untersuchungen: Gewichtszunahme, verminderte Glucosetoleranz, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie.

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 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: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein; Glucocorticoide; ATC-Code: H02AB04

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 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 Kortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotropin 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 Metasol 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 zu Grunde: Gefäßabdichtung, Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf β_2 -Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach Einnahme von Metasol werden maximale Serumkonzentrationen von Methylprednisolon innerhalb von 1½ Stunden erreicht, die Serumhalbwertszeit beträgt etwa 2 bis 3 Stunden. Dosisunabhängig werden 77% an Eiweiß gebunden, und zwar nur an Albumin, nicht an Transkortin. Die Wirkdauer ist länger als die Verweilzeit im Serum, sie beträgt im mittleren Dosisbereich 12 bis 36 Stunden.

Biotransformation

Methylprednisolon wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert.

Elimination

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 Stunden 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.

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_{50}) ist größer als 4 g/kg Körpergewicht. Als maximale orale Tagesdosis für den Menschen werden 80 bis 160 mg (ca. 1,3 – 2,6 mg/kg Körpergewicht und Tag) angegeben.

Subchronische/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 Potenzial

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Metasol 4 mg/Metasol 8 mg:

Kartoffelstärke

Lactose-Monohydrat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Magnesiumstearat

Metasol 16 mg:

mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Metasol 4 mg/Metasol 8 mg

Nicht über 30 °C lagern.

Metasol 16 mg

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PVDC- und Aluminiumfolie in Packungen zu 20 und 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm GmbH

Kleeblattgasse 4/13

1010 Wien

E-Mail: office@dermapharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Metasol 4 mg: Z. Nr.: 1-31773

Metasol 8 mg: Z. Nr.: 1-31774

Metasol 16 mg: Z. Nr.: 1-31775

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.01.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.07.2018

10. STAND DER INFORMATION

09/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.