

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Urbason soluble 16 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung

Urbason soluble 32 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Urbason soluble 16 mg

1 Ampulle mit Pulver enthält 20,92 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 15,78 mg Methylprednisolon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4).

Urbason soluble 32 mg

1 Ampulle mit Pulver enthält 41,85 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 31,57 mg Methylprednisolon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung.

Weißes bis fast weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alle Indikationen der Glukokortikoidtherapie, wenn eine sehr schnell einsetzende Wirkung oder aus besonderen Gründen – wie zum Beispiel bei Erbrechen oder Bewusstlosigkeit – eine parenterale Anwendung erforderlich ist:

insbesondere bei schwerem akutem Asthmaanfall, Hirnödemen (nur bei computertomografisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik) bedingt durch Hirntumoren oder intrazerebrale Metastasen, schweren allergischen Zustandsbildern (z. B. Quincke-Ödem, nach Insektenstichen), parenteraler Anfangsbehandlung akuter schwerer Hautkrankheiten (z. B. Pemphigus vulgaris, Erythrodermien), akuten Blutkrankheiten (z. B. autoimmunhämolytische Anämie, akute thrombozytopenische Purpura), akuten Leberparenchymerkrankungen (z. B. akute Alkoholhepatitis), toxischem Lungenödem aufgrund von Reizgasinhalation, Addison-Krise (Mittel der ersten Wahl: Hydrokortison).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der Dosisbereich liegt bei Erwachsenen bei akuter Symptomatik im Allgemeinen zwischen 32 und 64 mg Methylprednisolon (1–2 Ampullen Urbason soluble 32 mg) und

mehr, bei Kindern zwischen 8 und 32 mg ($\frac{1}{2}$ –2 Ampullen Urbason soluble 16 mg) bzw. zwischen 1 und 2 mg je kg Körpergewicht.

Im akut lebensbedrohlichen Fall erhalten Erwachsene 250–500 mg Methylprednisolon, Kinder 4–8 mg/kg Körpergewicht. Je nach Symptomatik können Einzeldosen bis zu 30 mg/kg Körpergewicht erforderlich sein. Für diese Dosierungen steht Urbason soluble forte 250 mg/1000 mg zur Verfügung.

Die weitere Anwendung von Urbason soluble richtet sich nach dem klinischen Bild. Die Injektionsintervalle betragen in Abhängigkeit vom Krankheitszustand zwischen 30 Minuten und 24 Stunden.

Bei den einzelnen Indikationen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Schwerer akuter Asthmaanfall

Initial 32–96 mg Methylprednisolon (1–3 Ampullen Urbason soluble 32 mg) je nach Symptomatik neben der üblichen Basistherapie/Begleitmedikation. Diese Dosen können, abhängig vom klinischen Bild, alle 6 Stunden wiederholt werden.

Beim schweren, lebensbedrohlichen Asthmaanfall (Status asthmaticus) empfiehlt es sich, initial Dosen von 250–500 mg Methylprednisolon zu verabreichen. Hierfür steht Urbason soluble forte 250 mg zur Verfügung.

Hirnödem (bedingt durch Hirntumoren oder intrazerebrale Metastasen)

Bei akuten oder schweren Hirnödemen initial 250–500 mg Methylprednisolon. Hierfür steht Urbason soluble forte 250 mg zur Verfügung. Zur Weiterbehandlung des akuten oder schweren Hirnödems bzw. beim leichten oder chronischen Hirnödem werden 32–64 mg Methylprednisolon (1–2 Ampullen Urbason soluble 32 mg) in der Regel dreimal täglich über mehrere Tage eingesetzt. Gegebenenfalls erfolgt eine allmähliche Dosisreduktion und ein Übergang auf die orale Therapie.

Schwere allergische Krankheitsbilder

(z. B. Quincke-Ödem, nach Insektenstichen) Beim Quincke-Ödem werden 96–160 mg Methylprednisolon (3–5 Ampullen Urbason soluble 32 mg) einmalig i. v. verabreicht, bei Insektenstichen einmalig 96 mg Methylprednisolon (3 Ampullen Urbason soluble 32 mg) und mehr i. v.

Bei akuten Stenosen der oberen Luftwege kann eine Dosis von 250 mg Methylprednisolon, evtl. wiederholt nach 6 und 12 Stunden angewendet, erforderlich sein. Hierfür steht Urbason soluble forte 250 mg zur Verfügung.

Akute schwere Hautkrankheiten

(wie Pemphigus vulgaris, Erythrodermien) Bei Hauterkrankungen kann je nach Schweregrad und Verlaufsform die orale Gabe von täglich 80–160 mg Methylprednisolon indiziert sein. In schweren, akuten Fällen ist auch die parenterale Anwendung von 96–160 mg Methylprednisolon (3–5 Ampullen Urbason soluble 32 mg) in der Anfangsphase möglich, danach Übergang auf die orale Therapie.

Akute Blutkrankheiten (z. B. autoimmunhämolytische Anämie, akute thrombozytopenische Purpura)

Initial können – anstelle einer oralen Gabe – täglich 96–160 mg Methylprednisolon (3–5 Ampullen Urbason soluble 32 mg) i. v. verabreicht werden; danach Übergang auf eine orale Therapie.

Akute Leberparenchymerkrankungen

(z. B. akute Alkoholhepatitis) Initial täglich 16–32 mg Methylprednisolon i. v., danach Übergang auf eine orale Therapie.

Toxisches Lungenödem aufgrund von Reizgasinhalation

Sofort 1000 mg Methylprednisolon i. v. injizieren, evtl. Wiederholung nach 6, 12 und 24 Stunden. Hierfür steht Urbason soluble forte 1000 mg zur Verfügung. An den folgenden zwei Tagen je 32 mg Methylprednisolon dreimal täglich i. v., anschließend über weitere zwei Tage je 16 mg Methylprednisolon dreimal täglich i. v.; danach stufenweiser Abbau und Übergang auf inhalative Kortikoide.

Addison-Krise

Initial 16–32 mg Methylprednisolon als Infusion neben den üblichen begleitenden Therapiemaßnahmen. Anschließend weitere 16–32 mg Methylprednisolon als Infusion über 24 Stunden; danach Übergang auf eine orale Substitutionstherapie, erforderlichenfalls zusammen mit einem Mineralokortikoid.

Art der Anwendung

Urbason soluble kann i. v. injiziert und infundiert werden. Die intramuskuläre Injektion sollte aufgrund unsicherer Resorptionsverhältnisse nur dann durchgeführt werden, wenn eine intravenöse Gabe nicht möglich ist.

Zur Injektion oder Infiltration wird der Inhalt einer Ampulle in dem beigelegten Lösungsmittel (1 ml Wasser für Injektionszwecke) unter aseptischen Bedingungen gelöst.

Zur Infusion wird das Präparat zuerst unter aseptischen Bedingungen nach obiger Vorschrift gelöst, dann mit einer 5%igen Glukose-, 0,9%igen Kochsalzlösung oder Ringerlösung vermischt. Bei der Herstellung von Mischungen mit Infusionslösungen ist eine Kontamination durch Mikroorganismen zu vermeiden.

Die Injektionen bzw. Infusionen sind unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen.

Die Applikation mit anderen Präparaten in der Mischspritze ist zu vermeiden, da mit Ausfällungen zu rechnen ist (siehe Abschnitt 6.2). Aus dem gleichen Grund sollte Urbason soluble weder anderen als den angegebenen Infusionslösungen zugesetzt noch in den Infusionsschlauch injiziert werden.

Aus dem Pulver hergestellte Lösungen zur Injektion von Urbason soluble 16 mg/32 mg in der beigefügten Menge Wasser für Injektionszwecke sind in jedem Fall innerhalb von 12 Stunden zu verbrauchen. Mischungen zur Infusion mit 5%iger Glukose-, 0,9%iger Kochsalzlösung und Ringerlösung

sind innerhalb von 8 Stunden zu verbrauchen (siehe Abschnitt 6.3).

Die Dauer der Behandlung mit Urbason solubile ist individuell in Abhängigkeit vom klinischen Bild.

Nach länger dauernder Behandlung, insbesondere mit vergleichsweise hohen Dosen, sollte Urbason solubile nicht abrupt, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schweren Infektionen darf Urbason solubile nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektiöser Therapie angewendet werden.

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

- akute Virusinfektionen (z. B. 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. Amöben, Nematoden),
- Poliomyelitis,
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung,
- akute und chronische bakterielle Infektionen,
- bei Tuberkulose in der Anamnese (cave Reaktivierung!) Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz und sorgfältiger Überwachung.

Zusätzlich sollte eine Therapie mit Urbason solubile nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei

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

Wegen der Gefahr einer Darmperforation mit Peritonitis darf Urbason solubile 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 Urbason solubile 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 Urbason solubile ist bei Patienten mit Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

Vorsicht ist bei Patienten mit systemischer Sklerose aufgrund einer erhöhten Inzidenz (möglicherweise tödlicher) sklerodermiebedingter renaler 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).

Nach der Anwendung von Kortikosteroiden 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 Kortikosteroiden wurde berichtet. Daher sollten Kortikosteroide bei Patienten, die an thromboembolischen Erkrankungen leiden oder für solche anfällig sind, mit Vorsicht angewendet werden.

Eine gleichzeitig bestehende Myasthenia gravis kann sich anfangs unter der Behandlung mit Urbason solubile verschlechtern bis hin zu einer myasthenischen Krise.

Die Behandlung mit Urbason solubile 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 Infektionsrisiko führen, auch durch solche Krankheitserreger, die ansonsten selten Infektionen verursachen (sog. opportunistische Keime).

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

Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen.

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer, manchmal auch lebensbe-

drohlich, verlaufen. Insbesondere gefährdet sind immunsupprimierte Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Urbason solubile Kontakt zu Personen haben, die an Masern, Windpocken oder Herpes zoster erkrankt sind, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Über das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und/oder Kreislaufkollaps und/oder Herzstillstand wurde nach Einleitung einer hochdosierten i. v. Stoßtherapie mit Methylprednisolon (über 500 mg) berichtet, auch bei Patienten ohne bekannte Herzerkrankungen. Deshalb wird während der Behandlung und einige Tage nach Abschluss der Therapie eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Während oder nach der intravenösen Gabe von hohen Dosen von Methylprednisolon kann es gelegentlich zu Bradykardien kommen, die nicht unbedingt mit der Geschwindigkeit oder der Dauer der Verabreichung zusammenhängen.

Hepatobiliäre Wirkungen: Arzneimittelbedingte Leberschäden, einschließlich akuter Hepatitis und Erhöhung von Leberenzymen, können aufgrund einer zyklischen Methylprednisolon-i. v.-Stoßtherapie auftreten (in der Regel bei Anfangsdosis ≥ 1 g/Tag). Seltene Fälle von Hepatotoxizität wurden berichtet. Die Zeit bis zum Ausbruch kann mehrere Wochen oder länger betragen. In den meisten Fallberichten wurde eine Resolution der unerwünschten Ereignisse nach Absetzen der Behandlung berichtet. Daher ist eine angemessene Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Urbason solubile handelt es sich um ein Arzneimittel zur kurzfristigen Anwendung. Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung von Urbason solubile über einen längeren Zeitraum sind weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, wie sie für glukokortikoidhaltige Arzneimittel zur Langzeitanwendung beschrieben sind:

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

Bei einer lang dauernden Glukokortikoid-Therapie sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt.

Kommt es während der Glukokortikoid-Behandlung 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 Kortikoid-Ausweis ausgestellt werden.

Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel gerechnet werden, sodass 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 einer 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), Kortison-Entzugssyndrom.

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

Die Anwendung von Urbason soluble kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von Urbason soluble als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

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.

Urbason soluble enthält Natrium.

Urbason soluble enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die CYP3A inhibieren, wie Cobicistat und Ritonavir

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Cobicistat enthaltender 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 Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol

Die Kortikoidwirkung kann verstärkt 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.

Estrogene (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.

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.

Cumarinderivate

Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt werden.

Praziquantel

Durch Kortikosteroide 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 Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Urbason soluble 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, besonders in den ersten drei Monaten, soll eine Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

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

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 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.

Stillzeit

Glukokortikoide 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. Bei Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung ist das Stillen zu vermeiden.

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

Unter Behandlung mit Urbason soluble kann durch bestimmte unerwünschte Wirkungen, wie z. B. Verminderung der Sehschärfe (infolge Linsentrübung oder Erhöhung des Augeninnendruckes), 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie, Thrombozytopenie, Thrombozytoseinigung.

Erkrankungen des Immunsystems

Schwere anaphylaktische Reaktionen mit Kreislaufversagen, Herzstillstand, Arrhythmien, Bronchospasmus und/oder Blutdruckabfall oder -anstieg.

Hinweis

Da Urbason solubile besonders bei Patienten mit allergischer Diathese (z. B. Asthma bronchiale) allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock auslösen kann, sollte die Möglichkeit zur Notfallbehandlung (z. B. Adrenalin, Infusion, Beatmung) sichergestellt sein.

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 auch lebensbedrohlichen Verlauf nehmen), Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen.

Endokrine Erkrankungen

Phäochromozytom-Krise (siehe Abschnitt 4.4), 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 epikardiale oder mediastinale Lipomatosen, epidurale Lipomatose. Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung mit möglicher Hypokaliämie (cave: Rhythmusstörungen), verminderte Glukosetoleranz, 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, Chorioretinopathie (siehe Abschnitt 4.4), Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzkrankungen

Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand, Progression der Stauungslunge bei Linksherzinsuffizienz, hypertrophische Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßkrankungen

Kreislaufversagen, 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

Hepatitis, Erhöhung von Leberenzymen, cholestatischer Leberschaden und hepatocelluläre Schädigung einschließlich akuten Leberversagens (siehe Abschnitt 4.4).

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. Arzneimittelexanthem.

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 Muskelrelaxanzien (siehe 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.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sklerodermiebedingte renale Krise.

Hinweis

Das Auftreten sklerodermiebedingter renaler 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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei Injektionen in das Fettgewebe kann es zur lokalen Fettgewebsatrophie 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
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Vergiftungen mit Urbason solubile sind nicht bekannt und wegen seiner geringen akuten Toxizität auch nicht zu erwarten. In sehr seltenen Fällen können jedoch, wie bei anderen Glukokortikoiden, akute Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum Schock auftreten. In diesem Fall sind die klinisch üblichen Notfallmaßnahmen erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, Glukokortikoide, ATC-Code: H02A B04.

Methylprednisolon ist ein nicht fluoriertes Glukokortikoid 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 Hydrokortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei 8 mg Methylprednisolon 40 mg Hydrokortison. Wegen der praktisch fehlenden mineralotropen Wirkung von Methylprednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der Nebennierenrindenfunktion zusätzlich ein Mineralokortikoid gegeben werden.

Bei adrenogenitalem Syndrom ersetzt Methylprednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Kortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Kortikotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen aus der Nebennierenrinde. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralokortikoid 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 (permisiver Effekt).

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

Der bei Hydrokortison deutlich vorhandene und beim Prednisolon noch nachweisbare mineralotrope Effekt besteht bei Methylprednisolon praktisch nicht mehr, sodass die Serumelektrolyte auch unter hohen Dosen Urbason solubile nahezu konstant und im Normbereich bleiben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i. v. Injektion von Urbason soluble wird der Wirkstoff Methylprednisolon rasch aus dem Ester freigesetzt, ein Teil ist sofort biologisch verfügbar.

Die Serumhalbwertszeit von Methylprednisolon beträgt etwa 2 bis 3 Stunden. Dosisunabhängig werden 77 % an Eiweiß gebunden, und zwar nur an Albumin, nicht an Transkortin.

Methylprednisolon wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. 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. Etwa 3 % des freigesetzten Methylprednisolons werden unmetabolisiert renal ausgeschieden. 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 bis 36 Stunden.

Plazentagängigkeit

Methylprednisolon kann wie alle Kortikoide die Plazenta passieren.

Bioverfügbarkeit

Nach Injektion von Urbason soluble werden 11 % Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat unverändert im Urin ausgeschieden. Die Bioverfügbarkeit, bezogen auf den Wirkstoff, ergibt sich daraus mit 89 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Über akute Intoxikationserscheinungen beim Menschen liegen keine Untersuchungen vor. Im Tierversuch zeigt Urbason soluble selbst bei i. v. Injektion nur geringe Toxizität. Die akute LD₅₀ i. v. betrug bei Ratten und Mäusen 650 bzw. 770 mg/kg Körpergewicht.

Chronische Toxizität

In den Tierversuchen wurden als Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung Polyzthämie, Lymphopenie, Thymus- und Nebennierenrindentrophie sowie eine vermehrte Glykogenspeicherung in der Leber festgestellt.

Nach chronischer Behandlung mit hohen Dosen (3 und 10 mg/kg Körpergewicht täglich) kommt es zusätzlich zu geschwächter Infektionsabwehr, verminderter Aktivität des Knochenmarks, Atrophie der Skelettmuskulatur, Beeinflussung der Hoden- und Ovargewichte (Hund: Hodengewichte erniedrigt; Ratte: Hoden- und Ovargewichte erhöht) sowie Erniedrigung der Prostata- (Hund) und Samenblasengewichte (Ratte), Polydipsie, Diarrhö und genereller Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Methylprednisolon wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung 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 gegen diese Schädigungen.

Glukokortikoide rufen im Tierversuch intrauterine Wachstumsstörungen hervor. Bei Langzeittherapie während der Schwangerschaft sind vergleichbare Wirkungen beim Menschen nicht auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O.

Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel.

6.2 Inkompatibilitäten

Mischungen von Urbason soluble mit Infusionslösungen, die einen pH-Wert von 5,6 und darunter haben, können zu einer Trübung bzw. Ausfällung führen. Bei calciumhaltigen Lösungen entsteht nach einer Mischung mit Urbason soluble im neutralen und alkalischen Bereich ein Niederschlag von Calciumphosphat.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Nur zur einmaligen Anwendung! Restmenge nach Anbruch des Arzneimittels verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für Urbason soluble 16 mg/32 mg in der beigefügten Menge Wasser für Injektionszwecke für 12 Stunden bei Raumtemperatur (20–25 °C) und nach Verdünnung mit 5%iger Glukoselösung, mit 0,9%iger Kochsalzlösung und mit Ringerlösung für 8 Stunden bei Raumtemperatur (20–25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Ampulle aus Glas.

Urbason soluble 16 mg

3 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und 3 Ampullen Lösungsmittel mit je 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Klinikpackung

10 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und 10 Ampullen Lösungsmittel mit je 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Urbason soluble 32 mg

1 Ampulle mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und

1 Ampulle Lösungsmittel mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

3 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und 3 Ampullen Lösungsmittel mit je 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Klinikpackung

10 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und 10 Ampullen Lösungsmittel mit je 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Urbason soluble 16 mg
6085657.00.00

Urbason soluble 32 mg
6085657.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Urbason soluble 16 mg
28. Mai 2004

Urbason soluble 32 mg
28. Mai 2004

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt