

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Urbason® soluble forte 250 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung

Urbason® soluble forte 1000 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung

Wirkstoff: Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Urbason soluble forte 250 mg

1 Ampulle mit Pulver enthält 331,48 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 250 mg Methylprednisolon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Enthält Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4).

Urbason soluble forte 1000 mg

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 1325,92 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 1000 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

Akut lebensbedrohliche Zustände wie anaphylaktischer Schock (nach primärer Epinephrininjektion); Hirnödeme (nur bei computertomografisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik), ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis; persistierende Schocklunge (ARDS) nach der Akutphase; schwerer akuter Asthmaanfall; Waterhouse-Friderichsen-Syndrom; immunologische Krisen nach Organtransplantation; toxisches Lungenödem aufgrund von Reizgasinhalation.

Bei diesen Indikationen wird Urbason soluble forte zusätzlich zur jeweiligen Basistherapie (z. B. Volumensubstitution, Herz-Kreislauf-Behandlung, Antibiotika-Gabe, Schmerzbehandlung etc.) angewendet. Bei Waterhouse-Friderichsen-Syndrom ist die gleichzeitige Gabe von Mineralokortikoiden indiziert.

Urbason soluble forte kann weiterhin zur kurzfristigen Behandlung von akuten Schüben bei multipler Sklerose angewendet werden. Urbason soluble forte kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Einzeldosis bei akut lebensbedrohlichen Zuständen beträgt zu Beginn der Behandlung je nach Indikation und klinischem Bild bei Erwachsenen 250–1000 mg Methylprednisolon und mehr, bei Kindern 4–20 mg/kg Körpergewicht.

Bei bestimmten Indikationen (z. B. immunologische Abstoßungskrisen) werden Dosen bis zu 30 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Die Injektionsintervalle betragen in Abhängigkeit vom Krankheitszustand zwischen 30 Minuten und 24 Stunden.

Bei den einzelnen Indikationen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Anaphylaktischer Schock

250–500 mg Methylprednisolon (1–2 Ampullen Urbason soluble forte 250 mg) zusätzlich zur üblichen Basistherapie/Begleitmedikation.

Schwerer akuter Asthmaanfall

250–500 mg Methylprednisolon (1–2 Ampullen Urbason soluble forte 250 mg) zusätzlich zur üblichen Basistherapie/Begleitmedikation.

Hirnödem (ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis)

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

Immunologische Krisen nach Organtransplantation

Dosen bis zu 30 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht auf einmal injizieren (bei einem Erwachsenen von 60–70 kg Körpergewicht entspricht dies 1–2 Durchstechflaschen Urbason soluble forte 1000 mg), zusätzlich zur üblichen Basistherapie über mehrere Tage.

Waterhouse-Friderichsen-Syndrom

Initial 30 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht und Wiederholung dieser Dosis in 4–6 Teilmengen über 24–72 Stunden neben der intensivmedizinischen Basistherapie.

Schocklunge (ARDS)

Nach der Akutphase bei persistierendem ARDS Dosen von täglich 1–2 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht in 4 Einzeldosen bis zu einer Dosis von 250 mg Methylprednisolon alle 6 Stunden über mehrere Tage bis Wochen mit allmählicher Dosisreduktion je nach Krankheitsverlauf.

Toxisches Lungenödem aufgrund von Reizgasinhalation

Sofort 1000 mg Methylprednisolon (1 Durchstechflasche Urbason soluble forte 1000 mg) i. v. injizieren, evtl. Wiederholung nach 6, 12 und 24 Stunden. 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. Hierfür steht Urbason soluble 16 mg bzw. Urbason soluble 32 mg zur Verfügung. Danach stufenweiser Abbau und Übergang auf inhalative Kortikoide.

Kurzfristige Behandlung akuter Schübe bei multipler Sklerose

1000 mg Methylprednisolon intravenös pro Tag an 3 bis maximal 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Die Behandlung sollte möglichst innerhalb von 3 bis 5 Tagen nach Beginn der klinischen Symptomatik begonnen und unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe durchgeführt werden. Blutdruck, Blutzucker und Serumelektrolyte sind engmaschig zu kontrollieren. Die Applikation sollte morgens erfolgen, da so Schlafstörungen seltener auftreten.

Im Anschluss an die intravenöse Therapie kann ein orales Ausschleichen über 14 Tage mit initial 80 mg p. o. Methylprednisolon oder Äquivalent optional erfolgen.

Hinweis

Es wird empfohlen, die allererste Gabe aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils in einer Klinik zu verabreichen.

Art der Anwendung

Urbason soluble forte wird i. v. injiziert oder i. v. infundiert. Die intramuskuläre Injektion sollte aufgrund unsicherer Resorptionsverhältnisse nur in Ausnahmefällen, wenn kein venöser Zugang vorhanden ist, gewählt werden. Die i. v. Injektion erfolgt langsam.

Zur intravenösen Injektion wird der Inhalt einer Ampulle Urbason soluble forte 250 mg in 5 ml Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflasche Urbason soluble forte 1000 mg in 10 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 forte weder anderen als den angegebenen Infusionslösungen zugesetzt noch in den Infusionsschlauch injiziert werden.

Aus dem Pulver hergestellte Lösungen zur Injektion von Urbason soluble forte 250 mg/1000 mg in der beigefügten Menge Wasser für Injektionszwecke sind in jedem Fall innerhalb von 24 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 soluble forte ist individuell in Abhängigkeit

vom klinischen Bild und beträgt üblicherweise nur wenige Tage.

Nach länger dauernder Behandlung, insbesondere mit vergleichsweise hohen Dosen, sollte Urbason soluble forte 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 soluble forte nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektöser Therapie angewendet werden.

Eine Therapie mit Urbason soluble forte sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektöser 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.

Zusätzlicher Hinweis zur kurzfristigen Behandlung von akuten Schüben bei multipler Sklerose:

Vor Infusionsgabe sollte ein florider Infekt ausgeschlossen werden und die Anwendung unter genauer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Es wird empfohlen, die allererste Gabe aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils in einer Klinik zu verabreichen.

Zusätzlich sollte eine Therapie mit Urbason soluble forte 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 soluble forte 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 soluble forte 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 soluble forte ist bei Patienten mit Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

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 soluble forte verschlechtern bis hin zu einer myasthenischen Krise.

Die Behandlung mit Urbason soluble forte 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 Impferfolg 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 lebensbedrohlich, verlaufen. Insbesondere gefährdet sind immunsupprimierte Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Urbason soluble forte 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.

Eine systemische Behandlung mit Glukokortikoiden kann eine Chorioretinopathie hervorrufen, die zu Sehstörungen einschließlich Sehverlust führen kann. Eine längerfristige systemische Behandlung mit Glukokortikoiden kann selbst bei niedriger Dosierung eine Chorioretinopathie verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Urbason soluble forte handelt es sich um ein Arzneimittel zur kurzfristigen Anwendung. Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung von Urbason soluble forte 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 Kaliumzufuhr, starkem Rau-

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

Urbason soluble forte 250 mg enthält Natrium.

Urbason soluble forte 250 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

Urbason soluble forte 1000 mg enthält Natrium.

Eine Durchstechflasche enthält 2,8 mmol (64,4 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 forte 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 Tierversuch 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 forte 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 ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die im Folgenden 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, Thrombozytose, Thrombozytopenie.

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

Hinweis
Da Urbason soluble forte 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
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 (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Herzkrankungen

Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand, Progression der Stauungslunge bei Linksherzinsuffizienz.

Gefäßerkrankungen

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.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiectasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, flächige Hautblutungen, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Arzneimittel-exanthem.

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.

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 soluble forte 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 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 Nebennierenrindenfunktion zusätzlich ein Mineralokortikoid gegeben werden.

Bei adrenogenitalem Syndrom ersetzt Methylprednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Kortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotropin 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 akuten Schüben der multiplen Sklerose wird ebenfalls die Freisetzung anderer proinflammatorischer humoraler Mediatoren (z. B. Zytokine, Antikörper, Stickstoffmonoxid) gehemmt sowie in pathogenen Entzündungszellen programmierter Zelltod ausgelöst. Daneben kommt es zu einer temporären Reduktion der akuten Blut-Hirn-Schrankenstörung.

Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).

Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i. v. Injektion von Urbason soluble forte 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 Transkordin.

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 forte 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 Untersuchun-

gen vor. Im Tierversuch zeigt Urbason soluble forte 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 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 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 forte 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 forte 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 forte 250 mg/1000 mg in der beigefügten Menge Wasser für Injektionszwecke für 24 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

Urbason soluble forte 250 mg

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

Urbason soluble forte 1000 mg

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Urbason soluble forte 250 mg

Farblose Ampulle aus Glas.

1 Ampulle mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und

1 Ampulle Lösungsmittel mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke.

5 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und 5 Ampullen Lösungsmittel mit je 5 ml Wasser für Injektionszwecke.

Klinikpackung

5 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und 5 Ampullen Lösungsmittel mit je 5 ml Wasser für Injektionszwecke.

Urbason soluble forte 1000 mg

Durchstechflasche aus Glas.

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und

1 Ampulle Lösungsmittel mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

3 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und

3 Ampullen Lösungsmittel mit je 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und

5 Ampullen Lösungsmittel mit je 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

Klinikpackung

5 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und

5 Ampullen Lösungsmittel mit je 10 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. ZULASSUNGNUMMERN

Urbason soluble forte 250 mg
6085657.01.01

Urbason soluble forte 1000 mg
6085657.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Urbason soluble forte 250 mg
10.08.2004

Urbason soluble forte 1000 mg
10.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

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