

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Urbason solubile 1000 mg Trockenstechampulle mit Lösungsmittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält:

1325,92 mg 6 α -Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat-Natrium, entsprechend 1000 mg Methylprednisolon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Durchstechflasche enthält 14,20 mg Natriumdihydrogenphosphat und 14,00 mg Natriummonohydrogenphosphat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

Weißes, geruchloses Pulver. Nach Rekonstitution: klare, farblose, partikelfreie Lösung; pH-Wert 5,5–7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akut lebensbedrohliche Zustände, in denen die rasche Zufuhr sehr hoher Kortikoiddosen die Überlebenschancen erhöht, wie:

- anaphylaktischer Schock (nach primärer Epinephrininjektion),
- Hirnödem (nur bei computertomographisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik), bedingt durch Hirntumore,
- schwerer Status asthmaticus,
- Waterhouse-Friderichsen-Syndrom,
- immunologische Krisen nach Organtransplantation (ausgenommen septischer Schock),
- toxisches Lungenödem aufgrund von Reizgasinhalation,
- Addison-Krisen (Mittel der Wahl ist Hydrocortison).

Urbason solubile kann angewendet werden bei akuten Schüben der Multiplen Sklerose.

Bei diesen Indikationen wird Urbason solubile 1000 mg zusätzlich zur jeweiligen Basistherapie (Volumenauffüllung, Herz- und Kreislaufbehandlung, Antibiotikagabe, Schmerzbehandlung etc.) angewendet. Bei Addison-Krisen und Waterhouse-Friderichsen-Syndrom ist die zusätzliche Gabe von Mineralokortikoiden angezeigt.

Urbason solubile wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

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. Für die angegebenen Dosierungen stehen auch Urbason solubile 16 mg, 32 mg und 250 mg Trockenampullen zur Verfügung.

Allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene:

Die Einzeldosis bei akut lebensbedrohlichen Zuständen beträgt zu Beginn der Behandlung je nach Indikation und klinischem Bild 250–1000 mg und mehr.

Kinder und Jugendliche:

Die Einzeldosis bei akut lebensbedrohlichen Zuständen beträgt zu Beginn der Behandlung je nach Indikation und klinischem Bild 4–20 mg/kg KG.

Spezielle Dosierungsempfehlungen:

Anaphylaktischer Schock

250–500 mg Methylprednisolon (1–2 Ampullen Urbason solubile 250 mg) zusätzlich zur Basistherapie. Die Dosierung wird in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten wiederholt.

Schwerer Status asthmaticus

250–500 mg Methylprednisolon (1–2 Ampullen Urbason solubile 250 mg) zusätzlich zur Basistherapie.

Hirnödem

Bei akutem oder schwerem Hirnödem initial 250–500 mg Methylprednisolon (1–2 Ampullen Urbason solubile 250 mg). Zur Weiterbehandlung des akuten oder schweren Hirnödem bzw. bei leichtem oder chronischem Hirnödem werden 32–64 mg Methylprednisolon (1–2 Ampullen Urbason solubile 32 mg) in der Regel 3x täglich über mehrere Tage verabreicht. Gegebenenfalls erfolgen eine allmähliche Dosisreduktion und ein Übergang auf die orale Therapie.

Immunologische Krisen nach Organtransplantation

Bei Abstoßungskrisen werden Einzeldosen bis zu 30 mg/kg Körpergewicht auf einmal injiziert. Bei einem Erwachsenen mit 60–70 kg KG entspricht das 1–2 Ampullen Urbason solubile 1000 mg bzw. 4–8 Ampullen Urbason solubile 250 mg zusätzlich zur üblichen Basistherapie über mehrere Tage.

Waterhouse-Friderichsen-Syndrom

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

Akute Schübe der Multiplen Sklerose

Täglich 500 mg–1000 mg Methylprednisolon i. v. für 3 bis 5 Tage.

Spezielle Patientengruppen:

Patienten mit Leberzirrhose oder Hypothyreose

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

Art der Anwendung

Intravenöse und intramuskuläre Anwendung.

Urbason solubile kann injiziert oder infundiert werden. Die i. v. Injektion hat langsam zu erfolgen. Die i. m. Injektion sollte aufgrund unsicherer Resorptionsverhältnisse nur dann durchgeführt werden, wenn eine i. v. Gabe nicht möglich ist.

Die Injektionsintervalle betragen in Abhängigkeit vom Krankheitszustand zwischen 30 Minuten und 24 Stunden. Die Behandlung mit Urbason solubile soll nicht abrupt, sondern ausschleichend abgesetzt werden (eventuell unter Zufuhr von ACTH). Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung und beträgt üblicherweise nur wenige Tage.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- akuten virusbedingten Erkrankungen (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster (virämische Phase); Varizellen, Keratitis herpetica),
- HBsAg-positiver chronisch-aktiver Hepatitis,
- systemischen Mykosen und Parasitosen,
- Poliomyelitis mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form,
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung (bei Lymphknotenverhärtung bis zu einem Jahr nach einer BCG-Impfung ist vor Beginn der Therapie eine spezifische Histiozytose auszuschließen),
- akuten und chronischen bakteriellen Infektionen und Amöbeninfektion,
- latenter oder manifester Tuberkulose bzw. Tuberkulose in der Anamnese (cave: Reaktivierung), Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz, sowie
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen bzw. ein Jahr nach einer BCG-Impfung.

Zusätzlich sollte eine Urbason solubile-Therapie 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 in der Anamnese),
- Eng- und Weitwinkelglaukom,
- Hornhautulzerationen und -verletzungen,
- Myopathie,
- Kindern unter 6 Jahren.

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 Glukokortikoiddosen erhalten, fehlen.

Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Urbason über Fälle von Pneumatosis intestinalis berichtet wurde (Häufigkeit nicht bekannt, siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). Klinisch gesehen reicht die Pneumatosis intestinalis von einer benignen Erkrankung, die keine Behandlung erfordert, über schwerere Erkrankungen, die Sauerstoff,

intravenöse Hydrierung und Antibiotika erfordern, bis hin zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung, die eine sofortige Operation erfordert. Da Kortikosteroide die klinischen Anzeichen und Symptome einiger lebensbedrohlicher Zustände im Zusammenhang mit einer Pneumatosi intestinalis maskieren können (einschließlich nekrotischer Darmerkrankungen, Lungenerkrankungen und Infektionen einschließlich Sepsis), ist es wichtig, eine geeignete diagnostische Bildgebung (z. B. Computertomographie und Laborparameter) durchzuführen, falls eine Pneumatosi intestinalis vermutet werden könnte, wenn leichte abdominale Symptome zu schweren fortschreiten, die eine medizinische Intervention wie oben beschrieben erforderlich machen.

Unter systemischer Glukokortikoidbehandlung kann eine Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels auftreten, die zur Manifestierung eines latenten Diabetes bzw. Verschlechterung eines manifesten Diabetes führen kann. Bei Diabetikern muss daher die Stoffwechsellage kontrolliert und die antidiabetische Behandlung gegebenenfalls neu eingestellt werden.

Während der Behandlung mit Urbason solubile ist bei Patienten mit Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

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

Im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung wurde bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach Anwendung von Urbason allein oder in Kombination mit anderen, chemotherapeutischen Arzneimitteln von einem 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).

Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand wurden unter einer hoch dosierten i. v. Puls-Therapie mit Urbason solubile auch bei Patienten mit unauffälligen Herzbefunden beobachtet. Deshalb wird eine enge Überwachung während der Behandlung und für mehrere Tage nach Absetzen der Therapie empfohlen.

Ein Auftreten von Thrombosen 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.

Die Behandlung mit Urbason solubile kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnose erschweren.

Eine Behandlung mit Glukokortikoiden kann durch Immunsuppression zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, insbesondere auch durch opportunistische Keime.

Bei Patienten, die systemisch mit Glukokortikoiden aus einem anderen Grund als zur Substitutionstherapie behandelt werden, können gewisse virale Infektionen schwerwiegend und manchmal lebensbedrohlich verlaufen.

Eine systemische Glukokortikoidtherapie kann eine Chorioretinopathie verursachen, was zu Sehstörungen bis hin zum Sehverlust führen kann. Eine Chorioretinopathie kann bei einer systemischen Dauertherapie mit Glukokortikoiden auch bei niedriger Dosierung auftreten.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltigen Produkten ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkung zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer

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

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).

Nach der Verabreichung von Kortikosteroiden wurde über Phäochromozytom-Krisen berichtet, teilweise mit letalem Ausgang. Kortikosteroide sollten daher bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem Phäochromozytom nur nach entsprechender Evaluierung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sehstörung

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

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg durch höhere Kortikoiddosierungen beeinträchtigt werden kann.

Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten. Der Serumkaliumspiegel ist zu überwachen.

Bestimmte Viruserkrankungen (Varizellen, Masern, Gürtelrose) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Gefährdet sind v. a. immunsupprimierte Kinder und Personen ohne bisherige Varizellen- oder Maserninfektion. Wenn diese Patienten während einer Behandlung mit Urbason solubile Kontakt zu entsprechend infizierten Personen haben, sollte ggf. eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

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

Bei Patienten mit Hyperthyreose und Methylprednisolon-induzierter Hypokaliämie kann thyreotoxische periodische Paralyse (TPP) auftreten.

Bei mit Methylprednisolon behandelten Patienten, die Anzeichen oder Symptome von Muskelschwäche aufweisen, insbesondere bei Patienten mit Hyperthyreose, ist TPP in Betracht zu ziehen.

Besteht der Verdacht auf TPP, müssen die Kaliumspiegel im Blut umgehend überwacht und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden, um sicherzustellen, dass sich die Kaliumspiegel im Blut wieder normalisieren.

Bei Urbason solubile 250/1000 mg handelt es sich um Arzneispezialitäten zur kurzfristigen Anwendung. Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung über einen längeren Zeitraum sind weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, wie sie für Glukokortikoid-haltige Arzneimittel zur Langzeitanwendung beschrieben sind:

Kinder und Jugendliche

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

Nach systemischer Verabreichung von Glukokortikosteroiden bei Frühgeborenen wurde von hypertropher Kardiomyopathie berichtet. Bei Kindern, die eine systemische Verabreichung von Glukokortikosteroiden erhalten, müssen Echokardiogramme durchgeführt werden, um die myokardiale Struktur und Funktion zu überwachen.

Bei einer lang dauernden Glukokortikoidtherapie sind regelmäßige augenärztliche Kontrollen (in dreimonatigen Abständen) sowie Röntgenkontrollen der Wirbelsäule angezeigt.

Kommt es unter Glukokortikoidbehandlung zu besonderen körperlichen Stresssituationen (z. B. Unfall, Operation, Geburt), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden.

Abhängig von der Dauer und der Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Kalziumstoffwechsel gerechnet werden, sodass ggf. eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr sowie körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.

Bei Beendigung der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden muss das Absetzen schrittweise erfolgen. Die mit einem abrupten Abbruch der Behandlung verbundenen Risiken sind Exazerbation bzw. Rezidiv der Grundkrankheit, akute Nebennierenrinden-Insuffizienz oder Steroidentzugssyndrom. Das Steroidentzugssyndrom kann mit einer Vielzahl von Anzeichen und Symptomen einhergehen. Zu den typischen Symptomen gehören jedoch Fieber, Anorexie, Übelkeit, Lethargie, Unwohlsein, Arthralgien, Schuppung der Haut, Schwäche, Hypotonie und Gewichtsverlust.

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

Bei Patienten mit systemischer Sklerose wurden Fälle von sklerodermaler renaler Krise (einschließlich tödlicher Fälle) mit Hypertonie und/oder verminderter Urinausscheidung bei einer Tagesdosis von 12 mg oder mehr Methylprednisolon berichtet. Der Blutdruck und die Nierenfunktion (Serumkreatinin) müssen daher bei diesen Patienten routinemäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Es wurde über Kaposi-Sarkome bei Patienten, die eine Kortikosteroidtherapie erhielten, berichtet. Bei Abbruch der Therapie kann eine klinische Remission erfolgen.

Dieses Arzneimittel enthält 64,4 mg (2,8 mmol) Natrium pro Durchstechflasche Urbason solubile 1000 mg, entsprechend 3,22 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die CYP3A4 aktivieren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Primidon):

Die Kortikoidwirkung kann vermindert werden.

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

Ephedrin:

Der Metabolismus von Glukokortikoiden kann beschleunigt und hierdurch ihre Wirksamkeit vermindert werden.

Östrogene (z. B. Ovulationshemmer):

Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol):

Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

Herzglykoside:

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxanzien:

Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.

Antidiabetika:

Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarinderivate:

Die antikoagulative Wirkung kann abgeschwächt werden.

Nicht steroidale Antirheumatika (z. B. Salicylate, Indometacin):

Die Gefahr von gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen kann erhöht werden.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien:

Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

Atropin, andere Anticholinergika:

Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung sind möglich.

Praziquantel:

Ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut ist möglich.

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin:

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

Somatropin:

Die Wirkung von Somatropin kann vermindert werden.

Protirelin:

Der TSH-Anstieg nach Protirelingabe kann vermindert sein.

Ciclosporine:

Die Blutspiegel von Ciclosporinen können erhöht sein. Die Gefahr zerebraler Krampfanfälle ist erhöht.

ACE-Hemmer:

Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Diltiazem:

Hemmung der Metabolisierung von Methylprednisolon (CYP3A4) und Hemmung des P-Glykoproteins. Patienten sollten zu Beginn der Behandlung mit Methylprednisolon überwacht werden. Eine Dosisanpassung von Methylprednisolon kann notwendig sein.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden:

Hautreaktionen auf Allergietests (Prick-Test) können unterdrückt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Methylprednisolon kann, wie alle Kortikoide, die Plazenta passieren. Tierexperimentell, besonders bei Ratten, rufen Glukokortikoide in hohen Dosen fetale Missbildungen hervor. In tierexperimentellen Studien wurde ein erhöhtes Auftreten von Gaumenspalten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf Daten aus epidemiologischen Studien kann die Anwendung von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons das Risiko einer Lippen- und/oder Gaumenspalte erhöhen.

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.

Urbason solubile ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken, auch für den Fetus, überwiegt.

Deshalb soll grundsätzlich während einer Schwangerschaft, besonders im ersten Trimenon, oder bei der Möglichkeit einer Schwangerschaft, die Behandlung nur unter strengster Indikationsstellung vorgenommen werden.

Stillzeit

Ist in den letzten Schwangerschaftswochen oder während der Stillzeit eine systemische Behandlung der Mutter mit Urbason erforderlich, so ist zu beachten, dass Methylprednisolon in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen kann. Die Belastung des Säuglings wird dabei in der Regel weniger als 1/100 der systemisch bei der stillenden Mutter zur Verfügung stehenden Dosis betragen. Vorsorglich sollte trotzdem bei der Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung abgestillt werden.

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

Während der Behandlung mit Urbason solubile kann in seltenen Fällen durch bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Verminderung der Sehschärfe infolge von Linsentrübung oder Erhöhung des Augeninnendrucks, Schwindel oder Kopfschmerzen) die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unten angeführten Nebenwirkungen können vor allem bei hoch dosierter Therapie und längerer Behandlung auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden, wenn bekannt, folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$

Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten	$< 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

System Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie, Thrombozytoseeignung, erhöhtes Thromboserisiko, Thrombozytopenie Leukozytose (initial, im Therapieverlauf reversibel)
Erkrankungen des Immunsystems					Schwächung der Immunabwehr mit Erhöhung des Infektionsrisikos, bestimmte virale Infektionen können schwer und z. T. lebensbedrohlich verlaufen, allergische Reaktionen. Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum Schock (insbesondere bei Patienten mit Asthma bronchiale und nach Nierentransplantation)	
Endokrine Erkrankungen					Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhö, verstärkter Haarwuchs, Impotenz)	Inaktivität bzw. Atrophie der Nebennierenrinde, Induktion eines Cushing-Syndroms (Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht), Wachstumshemmung bei Kindern. Phäochromozytom-Krisen (Klasseneffekt von Kortikosteroiden, siehe Abschnitt 4.4) Steroidentzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen					reversible epidurale, epikardiale oder	In Zusammenhang mit der Anwendung von Urbason bei Patienten

					mediastinale Lipomatosen Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: mögliche Hypokaliämie mit Herzrhythmusstörungen, Hypertonie), Gewichtszunahme, verminderte Glukosetoleranz, steroidinduzierter Diabetes mellitus, Blutzuckeranstieg, Serum-Lipid-Veränderungen, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, verstärkter Eiweißabbau, Wachstumsverzögerung bei Kindern	mit malignen hämatologischen Erkrankungen wurden Fälle eines Tumorlyse-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>						Gereiztheit, Antriebs- und Appetitsteigerung, psychische Störungen, z. B. schwere Depressionen, Euphorie, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen, Psychosen.
<i>Erkrankungen des Nerven-systems</i>						Zerebrale Konvulsionen, erhöhter intrakranieller Druck mit Papillenödem (Pseudotumor cerebri; insbesondere bei Kindern), Schlafstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie.
<i>Augen-erkrankungen</i>						Katarakt, insbesondere mit hinterer subkapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei

						Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge. Linsentrübungen, erhöhter Augeninnendruck, Chorioretinopathie, Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen			Bradykardie während oder nach der i. v. Gabe von hohen Dosen, die nicht unbedingt mit der Geschwindigkeit oder Dauer der Verabreichung zusammenhängt			Hypertrophe Kardiomyopathie bei Frühgeborenen. Nach i. v. Gabe von hohen Dosen Methylprednisolon (> 500 mg) Herzrhythmusstörungen, Kreislaufversagen, Herzstillstand. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz: verstärkte Lungenstauung
Gefäß- erkrankungen						Blutgefäßkrankheiten, erhöhte Kapillarfragilität, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie), Hypertonie, Erhöhung des Arterioskleroserisikos. Thrombotische Ereignisse
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts						Magen-Darm-Ulzera (Gefahr einer Perforation), Blutungen, Pankreatitis, Oberbauchbeschwerden, Pneumatisches Intestinal (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen						Erhöhung von Leberenzymen. Hepatitis, cholestatische und hepatozelluläre Leberschädigung einschließlich akutem Leberversagen, mögliches Auftreten hepatobiliärer Störungen (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hautausschläge, Arzneimittelexanthem) Bei Injektionen in das Fettgewebe kann es zur lokalen Fettgewebsatrophie kommen.		Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, Petechien, flächige Hautblutungen, Ekchymosen, Hirsutismus, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazeaartige (periorale) Dermatitis, Änderung der Hautpigmentierung.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						Muskelatrophie und -schwäche, akute Myopathie bei zusätzlicher Anwendung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien, bei Patienten mit Myasthenia gravis kann eine reversible Verschlechterung der Muskelschwäche auftreten, die zu einer myasthenischen Krise fortschreiten kann, Steroidosteoporose (kann in schweren Fällen zu Knochenbrüchen führen), aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und/oder Oberschenkelknochens), Sehnenruptur.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Sklerodermie-Nierenkrise*

* Die Prävalenz der Sklerodermie-Nierenkrise variiert in den verschiedenen Subpopulationen. Das höchste Risiko wurde bei Patienten mit diffuser systemischer Sklerose berichtet. Das niedrigste Risiko wurde bei Patienten mit limitierter systemischer Sklerose und juveniler systemischer Sklerose berichtet.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Therapie

Bei den ersten Anzeichen eines Schocks (Schweißausbruch, Übelkeit, Zyanose) Injektion/Infusion unterbrechen, Kanüle in der Vene belassen bzw. einen venösen Zugang schaffen. Neben anderen gebräuchlichen Notfallmaßnahmen Kopf-Oberkörper-Tieflage und Atemwege freihalten!
Medikamentöse Sofortmaßnahmen: Epinephrin (Adrenalin) i. v.; 1 ml der handelsüblichen Epinephrin-Lösung (z. B. Suprarenin) auf 10 ml verdünnen und zunächst davon 1 ml (= 0,1 mg Epinephrin) unter Puls- und Blutdruckkontrolle langsam injizieren (cave: Herzrhythmusstörungen!). Die Epinephrin-Gabe kann nach wenigen Minuten wiederholt werden (Fachinformation beachten!). Anschließend Volumensubstitution i. v.: zum Beispiel Plasmaexpander, Humanalbumin, Vollelektrolytlösung. Weitere Therapiemaßnahmen: Beatmung, Sauerstoff, Antihistaminika.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Methylprednisolon ist ein nicht fluoriertes Glukokortikoid zur systemischen Therapie.

Methylprednisolon beeinflusst wie alle Glukokortikoide 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Substitutionstherapie

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

Hemmtherapie

Bei adrenogenitalem Syndrom ersetzt Methylprednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Kortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Kortikotrophin aus der Hypophyse sowie von Androgenen aus der Nebennierenrinde. Wenn der Enzymdefekt auch die Produktion von Mineralokortikoid betrifft, dann muss dieses zusätzlich substituiert werden.

Pharmakodynamische Therapie

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, zum Beispiel lysosomaler Enzyme, Prostaglandine und Leukotriene. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).

Länger dauernde Therapie in hohen Dosen führt zu Involution des Immunsystems und der Nebennierenrinde. Ein bei Kortisol noch deutlicher und auch bei Prednisolon noch nachweisbarer mineralotroper Effekt ist bei Methylprednisolon praktisch aufgehoben, sodass die Serumelektrolyte auch unter hohen Dosen Urbason nahezu konstant und im Normbereich bleiben. Wegen des diuretischen Effektes von Glukokortikoiden ist jedoch in der Langzeittherapie auf ausreichende Kaliumzufuhr und Natriumrestriktion zu achten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach i. v. Injektion von Urbason solubile wird der Wirkstoff Methylprednisolon rasch aus dem Ester freigesetzt, ein Teil ist sofort bioverfügbar. An Eiweiß werden 62 % gebunden, unabhängig von der Dosis, und zwar nur an Albumin, nicht an Transkortin. Die Serumhalbwertszeit von Methylprednisolon beträgt ca. 3 Stunden. Die Wirkdauer ist länger als die Verweilzeit im Serum, sie beträgt im mittleren Dosisbereich 12 bis 36 Stunden.

Biotransformation und Elimination

Methylprednisolon wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, die Metaboliten (11-Keto- und 20-Hydroxy-Verbindungen) sind hormonell inaktiv und werden vorwiegend renal ausgeschieden (ca. 85 % der applizierten Dosis im Urin innerhalb von 24 Stunden, ca. 10 % im Stuhl). Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Inaktivierung von Methylprednisolon nicht beeinträchtigt; eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich. Nach Injektion von Urbason solubile werden 11 % Methylprednisolon-Hydrogensuccinat unverändert im Urin ausgeschieden. Die Bioverfügbarkeit ergibt sich daraus zu 89 %. Etwa 3 % des freigesetzten Methylprednisolons werden unmetabolisiert renal ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Im Tierversuch zeigt Urbason solubile selbst bei i. v. Injektion nur geringe Toxizität. Die akute LD₅₀ i. v. betrug bei Ratten und Mäusen 650 bzw. 770 mg/kg KG.

Chronische Toxizität

In den Studien 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 KG täglich) kommt es zusätzlich zu geschwächter Infektabwehr, verminderter Aktivität des Knochenmarks, Atrophie der Skelettmuskulatur, Beeinflussung der Hoden- und Ovargewichte sowie Erniedrigung der Prostata- (Hund) und Samenblasengewichte (Ratte), Polydipsie, Diarrhö und genereller Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Methylprednisolon wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen. Der AMES-Test verlief negativ. Langzeitstudien hinsichtlich der tumorerzeugenden Wirkung liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Studien, in denen trächtigen Mäusen, Ratten und Kaninchen Glukokortikoide verabreicht wurden, haben eine erhöhte Inzidenz von Gaumenspalten in den Würfen gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung enthält:

Natriumdihydrogenphosphat,

Natriummonohydrogenphosphat.

1 Lösungsmittelampulle enthält 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da mit Ausfällungen zu rechnen ist. Aus dem gleichen Grund sollte Urbason weder Infusionslösungen (ausgenommen den in Abschnitt 6.6 genannten) zugesetzt noch in den Infusionsschlauch injiziert werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Aus dem Pulver hergestellte Lösungen zur Injektion von Urbason solubile 250 mg/1000 mg in der beigefügten Menge Wasser für Injektionszwecke sind 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.

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für Urbason solubile 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, 0,9%iger Kochsalzlösung oder Ringerlösung für 8 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn keine sofortige Verwendung erfolgt, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gefriergetrockneter Wirkstoff in farbloser Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit einem Chlorobutylstoppel und einer Aluminium/Kunststoff-Flip-off-Kappe. Lösungsmittelampulle aus farblosem Glas (Typ I).

Packungsgröße zu 1 Durchstechflasche + 1 Lösungsmittelampulle.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur i. v. Injektion wird der Inhalt einer Durchstechflasche mit dem beigefügten Lösungsmittel (10 ml Wasser für Injektionszwecke) unter aseptischen Bedingungen gelöst. Zur Infusion wird das Präparat danach mit einer 5%igen Glukose-, 0,9%igen Kochsalzlösung oder Ringer-Lösung gemischt, wobei stets eine Kontamination mit Mikroorganismen zu vermeiden ist.

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 darf Urbason solubile weder anderen als den angegebenen Infusionslösungen zugesetzt noch in den Infusionsschlauch injiziert werden.

Nur frisch zubereitete, klare und farblose Lösungen verwenden.

Urbason solubile ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Restmengen nach Anbruch des Arzneimittels sind daher zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fidia Farmaceutici S.p.A.
Via Ponte della Fabbrica, 3/A
35031 Abano Terme (PD) – Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 16.419

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Dezember 1978
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Jänner 2010

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.