

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Urbason 4 mg Tabletten
Urbason 8 mg Tabletten
Urbason 16 mg Tabletten
Urbason 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Urbason 4 mg Tabletten
1 Tablette enthält 4 mg Methylprednisolon.

Urbason 8 mg Tabletten
1 Tablette enthält 8 mg Methylprednisolon.

Urbason 16 mg Tabletten
1 Tablette enthält 16 mg Methylprednisolon.

Urbason 40 mg Tabletten
1 Tablette enthält 40 mg Methylprednisolon.

Urbason 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Enthalten Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Urbason 4 mg Tabletten
Runde, fast weiße, biplanare Tablette, auf einer Seite mit der Prägung „IVD“ sowie einer Kreuzbruchkerbe und auf der anderen Seite mit eingepprägtem Symbol.
Die Tablette kann in zwei oder vier gleiche Dosen geteilt werden.

Urbason 8 mg Tabletten
Runde, fast weiße, biplanare Tablette, auf einer Seite mit einer Bruchkerbe sowie der Prägung „VH“ auf beiden Hälften und auf der anderen Seite mit eingepprägtem Symbol.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Urbason 16 mg Tabletten
Runde, fast weiße, biplanare Tablette, auf einer Seite mit der Prägung „IVE“ sowie einer Kreuzbruchkerbe und auf der anderen Seite mit eingepprägtem Symbol.
Die Tablette kann in zwei oder vier gleiche Dosen geteilt werden.

Urbason 40 mg Tabletten
Runde, fast weiße, biplanare Tablette, auf einer Seite mit der Prägung „IVG“ sowie einer Kreuzbruchkerbe und auf der anderen Seite mit eingepprägtem Symbol.
Die Tablette kann in zwei oder vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel:

Rheumatische Erkrankungen

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

Bronchial- und Lungenkrankheiten

- Asthma bronchiale, gleichzeitig empfohlen sich die Verabreichung von Bronchodilatoren,
- akute Exazerbation einer COPD, empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen,
- interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis, Lungenfibrose, zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte).

Erkrankungen der oberen Luftwege

- Schwere Verlaufsformen von Pollinosis und Rhinitis allergica nach Versagen intranasal verabreichter Glukokortikoide.

Hautkrankheiten

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

- allergische, pseudoallergische und infektaergische Erkrankungen, z. B. akute Urtikaria, anaphylaktoide Reaktionen,
- Arzneimittelexantheme, Erythema exsudativum multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Erythema nodosum, allergisches Kontaktekzem,
- Vaskulitiden, z. B. Vasculitis allergica, Polyarteriitis nodosa,
- Autoimmunerkrankungen, z. B. Dermatomyositis, systemische Sklerodermie (indurative Phase), chronisch diskoider und subakut kutaner Lupus erythematoses.

Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen

- Autoimmunhämolytische Anämie,
- Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata.

Magen-Darm-Erkrankungen

- Colitis ulcerosa,
- Morbus Crohn.

Substitutionstherapie

- Nebennierenrindeninsuffizienz jeglicher Genese (z. B. M. Addison, adrenogenitales Syndrom, Adrenalektomie, ACTH-Mangel) jenseits des Wachstumsalters (Mittel der ersten Wahl sind Hydrokortison und Kortison).

Urbason 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten können weiterhin angewendet werden

- zur Immunsuppression nach Transplantation im Rahmen üblicher Kombinationstherapien,
- als ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen Therapie bzw. antiemetischen Therapie.

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.

Im Allgemeinen werden relativ hohe Initialdosen angewendet, die bei akuten, schweren Verlaufsformen deutlich höher sein müssen als bei chronischen Erkrankungen.

Je nach klinischer Symptomatik und Ansprechverhalten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis reduziert werden.

Speziell bei chronischen Erkrankungen ist oft eine Langzeitbehandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen erforderlich.

Als allgemeine Dosierungsempfehlungen für Methylprednisolon können gelten:

Anfangsdosis

Für Erwachsene 12–160 mg täglich.
Für Kinder 0,8–1,5 mg/kg Körpergewicht, jedoch nicht mehr als 80 mg täglich.

Erhaltungsdosis

Für Erwachsene 4–12 mg täglich, kurzzeitig bis 16 mg täglich (bei bestimmten Erkrankungen auch 1–2 mg täglich).

Für Kinder 2–4 mg täglich, kurzzeitig bis 8 mg täglich (bei bestimmten Erkrankungen auch 1–2 mg täglich).

Bei den einzelnen Indikationen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Rheumatische Gelenkerkrankungen

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

Obstruktive Atemwegserkrankungen

Initial 32–40 mg Methylprednisolon täglich, Dosisreduktion um 8 mg alle 4 Tage. Nach 3–4 Wochen Beendigung der Therapie, ggf. Umstellung auf inhalierbare Glukokortikoide. Gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren.

Bei nicht ausreichendem Ansprechen schwerer Asthmaformen längerfristige Therapie mit der geringstmöglichen Dosis von 4–8 mg Methylprednisolon täglich. Die Therapie sollte zirkadian erfolgen, eine alternierende Therapie ist meist nicht möglich. Bei starken nächtlichen und frühmorgendlichen Beschwerden kann die Tagesdosis auf $\frac{2}{3}$ morgens und $\frac{1}{3}$ abends (18.00 bis 20.00 Uhr) aufgeteilt werden.

Interstitielle Lungenerkrankungen

Akute Alveolitis

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

Lungenfibrose

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

Sarkoidose

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

Pollinosis, Rhinitis allergica

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

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

Hautkrankheiten

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

Autoimmunerkrankungen

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

Blutkrankheiten

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

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

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

Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz

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

Immunsuppression nach Transplantation im Rahmen üblicher Kombinationstherapien

Die Dosierung erfolgt gemäß dem verwendeten immunsuppressiven Protokoll. Die klinische Situation entscheidet über den völligen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer Erhaltungsdosis.

Ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen bzw. antiemetischen Therapie

Die Dosierung erfolgt gemäß dem verwendeten Tumorprotokoll bzw. antiemetischen Schema. Die klinische Situation entscheidet über den völligen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer Erhaltungsdosis.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden zu oder nach dem Essen, vornehmlich nach dem Frühstück,

unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Die Tagesdosis sollte in der Regel morgens (zwischen 6.00 und 8.00 Uhr) einmalig verabreicht werden (zirkadiane Therapie). Die Möglichkeit zur alternierenden Therapie (Einnahme einer Zwei-Tage-Dosis an jedem zweiten Tag morgens auf einmal) ist in Abhängigkeit vom Krankheitsbild und der individuellen Reaktion zu prüfen.

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

Vorgehen beim Absetzen

Hohe und höchste Dosen über wenige Tage: sofort absetzen.

Behandlung über 3–4 Wochen

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

Langzeittherapie mit Erhaltungsdosis

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

Wahl der Darreichungsformen

Methylprednisolon steht in Form von Tabletten zu 4, 8, 16 und 40 mg zur Verfügung. Bruchkerben (BK) und Kreuzbruchkerben (KBK) erlauben die jeweils erforderlichen unterschiedlichsten Einzeldosierungen:

Urbason 4 mg Tabletten (KBK): Einzeldosen von 1 mg, 2 mg, 3 mg und 4 mg.

Urbason 8 mg Tabletten (BK): Einzeldosen von 4 mg und 8 mg.

Urbason 16 mg Tabletten (KBK): Einzeldosen von 4 mg, 8 mg, 12 mg und 16 mg.

Urbason 40 mg Tabletten (KBK): Einzeldosen von 10 mg, 20 mg, 30 mg und 40 mg.

4.3 Gegenanzeigen

Urbason-Tabletten sind kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Glukokortikoide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schweren Infektionen dürfen Urbason-Tabletten nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektöser Therapie angewendet werden.

Eine Pharmakotherapie mit Urbason-Tabletten 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.

Zusätzlich sollte eine Pharmakotherapie mit Urbason-Tabletten 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 dürfen Urbason-Tabletten 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.

Der behandelnde Arzt sollte sich bewusst sein, dass im Rahmen der Anwendung von Urbason-Tabletten über Fälle von Pneumatosis intestinalis berichtet wurde (Häufigkeit nicht bekannt, siehe nachfolgend Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). Klinisch gesehen reicht die Pneumatosis intestinalis von einer milden 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 Pneumatosis 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 Pneumatosis intestinalis vermutet werden könnte, wenn leichte abdominale Symptome zu schweren fortschreiten, die eine medizinische Intervention wie oben beschrieben erforderlich machen.

Während der Anwendung von Urbason-Tabletten 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-Tabletten 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).

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

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.

Bei Behandlung einer Myasthenia gravis kann es initial zu einer Symptomverschlechterung, bis hin zu einer myasthenischen Krise, kommen, weshalb die Einstellung auf Kortikosteroide stationär erfolgen sollte. Die Therapie mit Urbason-Tabletten sollte einschleichend begonnen werden, insbesondere bei schwerer facio-pharyngealer Symptomatik und Minderung des Atemvolumens.

Die Behandlung mit Urbason-Tabletten 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 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 einer lang dauernden Therapie mit Urbason-Tabletten sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt, bei vergleichsweise hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serumkaliumspiegel zu überwachen.

Kommt es während der Behandlung mit Urbason-Tabletten 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 Kortikoidausweis ausgestellt werden.

Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Kalziumstoffwechsel gerechnet werden, so dass eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren wie familiärer Veranlagung, höherem Lebensalter, nach der Menopause, ungenügender Eiweiß- und Kalziumzufuhr, starkem Rauchen, übermäßigem Alkoholgenuß sowie Mangel an körperlicher Aktivität. 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 einer Langzeitanwendung von Kortikosteroiden sollte das Absetzen schrittweise erfolgen. Die mit einem abrupten Abbruch der Behandlung verbundenen Risiken sind Exazerbation bzw. Rezidiv der Grundkrankheit, akute NNR-Insuffizienz (insbesondere in Stresssituationen, z. B. während Infektionen, nach Unfällen, bei intensiver körperlicher Belastung) oder Steroidentzugssyndrom.

Das Steroidentzugssyndrom kann sich in einer großen Bandbreite von Anzeichen und Symptomen äußern. Zu den typischen Symptomen gehören jedoch Fieber, Anorexie, Übelkeit, Lethargie, Unwohlsein, Ar-

thralgien, Schuppung der Haut, Schwäche, Hypotonie und Gewichtsverlust.

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

Hepatobiliäre Wirkungen: Selten wurden Leber- und Gallenerkrankungen berichtet. Diese waren in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung reversibel. Daher besteht die Notwendigkeit einer geeigneten Überwachung (siehe Abschnitt 4.8).

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

Kinder

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

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

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Urbason-Tabletten nicht einnehmen.

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.

Antazida

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

Herzglykoside

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxanzien

Die Kaliumausscheidung kann erhöht werden.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien

Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Antidiabetika

Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

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-Tabletten 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

Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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

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

In Tierstudien wurde ein erhöhtes Auftreten von Gaumenspalten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Gemäß epidemiologischer Studiendaten 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 soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken, auch für den Fetus, überwiegt.

Stillzeit

Glukokortikoide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Belastung des Säuglings wird dabei in der Regel weniger als $\frac{1}{100}$ 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-Tabletten 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).

Hormonersatztherapie

Geringes Nebenwirkungsrisiko bei Beachtung der empfohlenen Dosierungen.

Pharmakotherapie

In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie, Thrombozytopenie, Thrombozytose.

Erkrankungen des Immunsystems

Schwächung der Immunabwehr 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), Steroidentzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4), Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhö, Hirsutismus, Impotenz).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In Zusammenhang mit der Anwendung von Methylprednisolon bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen wurden Fälle eines Tumorlyse-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reversible epikardiale oder mediastinale Lipomatose, epidurale Lipomatose.

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

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Katarakt, insbesondere mit hinterer subkapulärer 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).

Herzerkrankungen

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

Gefäßkrankungen

Hypertonie, thrombotische Ereignisse, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboembolierisikos, 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, Pneumatosis intestinalis (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Erhöhung von Leberenzymen (siehe Abschnitt 4.4).

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. 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.

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

Ein Antidot für Urbason-Tabletten ist nicht bekannt.

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 das endogene Hydrokortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosis-Wirkungs-bezogen 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.

Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Methylprednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Kortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Kortikotropin in der Hypophyse sowie von Androgenen in 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 (permissiver Effekt).

Länger dauernde Therapie mit 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, so dass die Serumelektrolyte auch unter hohen Dosen von Urbason-Tabletten nahezu konstant und im Normbereich bleiben.

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

Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde: Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf β_2 -Sympathikomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

Bioverfügbarkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

Chronische Toxizität

In den Tierexperimenten wurden als Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung Polyzythämie, 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

Tierstudien, in denen trächtigen Mäusen, Ratten und Kaninchen Glukokortikoide verabreicht wurden, haben ein erhöhtes Auftreten von Gaumenspalten in den Würfen gezeigt.

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

Urbason 4 mg/8 mg/16 mg Tabletten
Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

Urbason 40 mg Tabletten
Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K 25, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Urbason 4 mg Tabletten und Urbason 8 mg Tabletten
Nicht über 30 °C lagern.

Urbason 16 mg Tabletten und Urbason 40 mg Tabletten
Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Urbason 4 mg Tabletten
Blisterpackung aus klar bläulicher PVC/Aluminiumfolie.
Packungsgrößen: Packungen mit 10, 20, 100 und 300 (10 × 30) Tabletten.

Urbason 8 mg Tabletten
Blisterpackung aus klar bläulicher PVC/Aluminiumfolie.
Packungsgrößen: Packungen mit 10, 30, 100 und 200 (10 × 20) Tabletten.

Urbason 16 mg Tabletten
Blisterpackung aus klar bläulicher PVC/Aluminiumfolie.
Packungsgrößen: Packungen mit 5, 10, 30, 100 und 200 (10 × 20) Tabletten.

Urbason 40 mg Tabletten
Blisterpackung aus klar bläulicher PVC/Aluminiumfolie.
Packungsgrößen: Packungen mit 5, 10, 20, 30, 50 und 200 (10 × 20) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmazeutischer Unternehmer:
Fidia Farmaceutici S.p.A.
35031 Abano Terme (PD) – Italien

Mitvertrieb:
Fidia Pharma GmbH
Opladener Str. 149
D-40789 Monheim am Rhein
Tel.: 02173 - 89 54 0
eMail: medical@fidiapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Urbason 4 mg Tabletten
6091333.00.00

Urbason 8 mg Tabletten
9297.00.00

Urbason 16 mg Tabletten
6196701.01.00

Urbason 40 mg Tabletten
6196701.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Urbason 4 mg Tabletten
05.10.2005

Urbason 8 mg Tabletten
24.07.1990/18.09.2007

Urbason 16 mg Tabletten
11.08.2005

Urbason 40 mg Tabletten
04.05.2004

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt