

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prednisolon 5 mg tabletit
Prednisolon 20 mg tabletit
Prednisolon 40 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg, 20 mg tai 40 mg prednisolonia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

- laktoosimonohydraatti 81 mg/tabletti
- hydrattu risiiniöljy 1,2 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, litteä, pyöreä, jakourteinen, päällystämätön tabletti

Prednisolon 5 mg tabletti: halkaisija 7 mm ja paino 120 mg. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Prednisolon 20 mg tabletti: halkaisija 9 mm ja paino 179 mg. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Prednisolon 40 mg tabletti: halkaisija 10 mm ja paino 358 mg. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epäspesifinen anti-inflammatorinen ja immunosuppressiivinen hoito mm. seuraavissa sairauksissa: nivel-, selkä- ja kuumereuma, systeemiset sidekudostaudit (LED, dermatopolymyosiitti, vaskuliitit), eräät ihosairaudet (pemfigus, eksfoliativiset dermatiitit ym.), keuhkoastma ja eräät muut allergiset tilat, sarkoidoosi, nefroottinen oireyhtymä, haavainen koliitti, multipeliskleroosi, eräät silmäsairaudet sekä käärmeenpurema. Hoidettaessa eräitä veritauteja (akuutti leukemia, agranulosytoosi, trombositopenia, hankittu hemolyyttinen anemia ym.), rinta- ja eturauhassyöpää sekä lymfogranulomatoosia prednisolonia annetaan yleensä yhdessä sytostaatin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vuorokausiannos vaihtelee taudin luonteen ja vaikeusasteen mukaan. Hoito aloitetaan suurilla annoksilla, tavallisesti 20–60 mg (–120 mg) päivässä. Useimmiten annetaan yksi annos aamuisin, mutta alkuvaikutusta voidaan tarvittaessa tehostaa jakamalla prednisoloniannos

kolmeen–neljään osa-annokseen 1–2 viikon ajaksi, jonka jälkeen siirrytään yhteen aamuannokseen. Ylläpitoannos pyritään säätämään mahdollisimman pieneksi, yleensä 5–20 mg:aan päivässä. Sopivan päivittäisen ylläpitoannoksen selvittyä voidaan osassa tapauksista siirtyä vuoropäivähoitoon, joka aloitetaan antamalla 2 vuorokauden annos joka toinen aamu yhtenä eränä ja lopettamalla tämän jälkeen välipäivän annos vähitellen.

Pitkäaikaisen prednisolonihoidon lopettamiseen liittyy lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan riski sekä perussairauden pahenemisen vaara. Pitkäaikainen kuukausia tai vuosia kestänyt hoito tulee näistä syistä lopettaa hitaasti ja vähitellen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tuberkuloosi ja muut infektiot ilman antibiootti- tai kemoterapiasuojaa. Akuutti psykoosi, maha- ja pohjukaissuolihaava.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on kohonnut verenpaine, sydämen vajaatoiminta, maksasairaus, kilpirauhasen vajaatoiminta, osteoporoosi, sokeritauti, glaukooma, gastrointestinaalisairaus (esim. haavainen paksusuolentulehdus, divertikuliitti, ileiitti ja koolonfisteli), myasthenia gravis, aivomalaria, latentti epilepsia tai lisäkilpirauhasen liikatoiminta. Varovaisuutta on myös noudatettava, jos potilas käyttää hypokalemiata aiheuttavia diureetteja.

Pitkäkestoista kortikosteroidihoitoa saavien potilaiden tilaa on syytä seurata mahdollisten hypotalamus-aivolisäke-lisämunuainen (HPA)-akselin toimintahäiriöiden, Cushingin oireyhtymän, hyperglykemian ja glukosurian varalta. Silmänsisäinen paine saattaa nousta pitkäkestoisen kortikosteroidihoiton yhteydessä.

Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta saattaa jatkua kuukausia kortikosteroidihoiton lopettamisen jälkeen, ja korvaushoito saattaa olla tarpeen stressitilanteiden (esim. leikkausten) yhteydessä. Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan riskiä voidaan pienentää ottamalla prednisoloniannos vuoropäivin päivittäisen annostelun sijaan.

Kortikosteroidien käytössä on syytä erityisen suureen huolellisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla äskettäin on ollut sydäninfarkti (vasemman kammion seinämän repeämisen riski).

Kortikosteroidit saattavat aiheuttaa psyykkisiä häiriöitä, kuten euforiaa, unettomuutta, mielialan vaihteluita, persoonallisuuden muutoksia, masennusta ja psykoottista taipumusta (ks. kohta 4.8).

Kortikosteroidihoitoihin liittyvät komplikaatiot riippuvat käytetystä annoksesta. Mahdolliset oireet ilmaantuvat yleensä muutaman päivän tai muutamien viikkojen kuluessa hoidon aloittamisesta. Useimmat oireet häviävät annoksen pienentämisen tai hoidon keskeyttämisen myötä, mutta oireet saattavat myös vaatia täsmähoitoa. Potilaita on kehotettava hakeutumaan lääkärin valvonnan piiriin, ja/tai heistä huolehtivia henkilöitä on kehotettava ohjaamaan potilasta lääkäriin epäiltäessä masennusta tai itsemurha-ajatuksia.

Prednisoloni voi vähentää infektioreseptenssiä ja heikentää puolustusmekanismeja infektioita vastaan, reaktivoida rauhoittuneita infektiopesäkkeitä esim. tuberkuloosissa, peittää infektion merkit ja lisätä infektioiden leviämistä ja esiintymistä. Eläviä mikro-organismeja sisältäviä rokotteita ei tule antaa suuriannoksista prednisolonihoitoa (yli 15 mg/vrk) saavalle potilaalle.

Kortikosteroidien käytössä on syytä varovaisuuteen äskettäisen suolen anastomoosin sekä aktiivisen tai latentin peptisen haavan yhteydessä. Tuoreet kirurgiset anastomoosit voivat

heiketä prednisolonin vaikutuksesta. Muutaman viikon hoito voi estää pituuskasvua lapsilla. Maksakirroosi- ja hypotyreoosipotilailla prednisolonin teho voimistuu.

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Skleroderman munuaiskriisi

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on systeeminen skleroosi, sillä (mahdollisesti kuolemaan johtavan) skleroderman munuaiskriisin ja hypertension yleistymistä sekä virtsantulon vähenemistä on havaittu, kun prednisolonin päiväannos on vähintään 15 mg. Siksi verenpaine ja munuaisten toiminta (S-kreatiniini) on tarkastettava säännöllisesti. Verenpainetta on kontrolloitava tarkasti, jos munuaiskriisiä epäillään.

Prednolon 5 mg tabletti:

Prednisolon 5 mg tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Prednisolon 5 mg tabletit sisältävät hydrattua risiniöljyä. Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Prednisolon 20 mg ja 40 mg tabletit:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rifampisiini, fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini ja efedriini nopeuttavat prednisolonin eliminaatiota indusoimalla maksan mikrosomaalisia entsyymejä.

Prednisolonin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö heikentää prednisolonin maksametaboliaa, mikä lisää kortikosteroideille tyypillisten haittavaikutusten riskiä.

Käytettäessä prednisolonia yhdessä diurettien (tiatsidit, furosemidi, etakryynihappo) kanssa suurenee hypokalemian ja hyperglykemian vaara. Yhteiskäytössä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa ulkusvaara lisääntyy (additiivinen mahaärsytys).

Prednisolonin samanaikainen käyttö siklosporiinin kanssa vähentää prednisolonin metaboliaa ja johtaa siten prednisolonipitoisuuden nousuun seerumissa, mikä puolestaan lisää haittavaikutusriskiä.

Etenkin suurten prednisoloniannosten samanaikainen käyttö suun kautta otettavien antikoagulanttien (esim. varfariinin) kanssa johtaa veren hyytymiseen ja vaatii antikoagulanttiannoksen suurentamista. INR-arvoa on seurattava ja varfariiniannosta säädettävä tarpeen mukaan.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä.

Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläinkokeissa kortikosteroidit ovat aiheuttaneet sikiöpämuodostumia (kitalakihalkioita, luurankoepämuodostumia), mutta näillä koetuloksilla ei ilmeisesti ole merkitystä ihmiselle. Pitkäaikainen glukokortikoidihoito on ihmisellä ja eläimillä aiheuttanut istukan ja sikiön painon alenemista.

Raskauden aikana tulee glukokortikoidihoidon etuja ja mahdollisia haittoja harkita tarkoin. Jos äiti on raskauden aikana saanut suuria glukokortikoidiannoksia, on lapsen tilaa tarkkailtava lisämunuaisen vajaatoiminnan havaitsemiseksi. Pieniä määriä glukokortikoideja erittyy rintamaitoon. Käytettäessä suuria glukokortikoidiannoksia tulisi imetys lopettaa hoidon ajaksi.

Kortikosteroidihoito saattaa johtaa kuukautishäiriöihin ja amenorreaan. Pitkäaikainen kortikosteroidihoito voi estää spermatogeneesiä (vähentäen siittiöiden tuotantoa ja liikkuvuutta).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Prednisolon-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Pitkäaikaiseen glukokortikoidihoitoon voi liittyä runsaasti haittavaikutuksia. Haittavaikutukset ovat huomattavan yksilöllisiä ja vaihtelevia. Kuitenkin niiden yleisyys ja vaikeus ovat suoraan riippuvaisia käytetystä steroidiannoksesta, hoidon kestosta ja antotavasta. Käytännössä on todennäköistä, että aikuisella 10 mg:n prednisoloniannoksen ylittäminen vuorokaudessa johtaa lopulta joidenkin haittavaikutusten ilmaantumiseen. Vanhuksilla tähän johtava annos on pienempi. Glukokortikoidihoitoon liittyvät haittavaikutukset voidaan jakaa neljään pääryhmään seuraavasti: 1) HPA-järjestelmän toiminnan häiriöt seurausilmiöineen (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta ja atrofia) 2) hoitoperäinen Cushingin oireyhtymä 3) perustaudin aktivoituminen annosta pienennettäessä 4) muut haittavaikutukset (tärkeimpinä psyykkiset muutokset, silmämuutokset, ulkukset, osteoporoosi, aseptiset luunekroosit, myopia ja lapsen pituuskasvun estyminen).

Seuraavassa taulukossa esitetään tarkemmin pitkäaikaisen systeemisen glukokortikoidihoidon tärkeimmät haittavaikutukset:

Hyvin yleiset:	> 1/10
Yleiset:	> 1/100, < 1/10
Melko harvinaiset:	> 1/1000, < 1/100
Harvinaiset:	> 1/10 000, < 1/1000
Hyvin harvinaiset:	< 1/10 000 mukaan lukien yksittäiset raportit
Tuntematon:	saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Veri ja imukudos	hyvin yleiset	eosinofiilien ja lymfosyyttien määrän väheneminen
	yleiset	leukosytoosi, trombosytoosi
	harvinaiset	tromboosi
Immuunijärjestelmä	hyvin yleiset	lisääntynyt infektioalttius, infektion merkkien peittyminen, infektion paheneminen
Umpieritys	yleiset	HPA-järjestelmän toimintahäiriöt, Cushing-tyyppiset oireet

	harvinaiset	kilpirauhasen toiminnan muutokset
	hyvin harvinaiset	ketoasidoosi, hyperosmolaalinen kooma, latentin lisäkilpirauhasen liikatoiminnan manifestoituminen, porfyrian paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleiset	kolesteroli-, triglyseridi- ja lipoproteiinipitoisuuksien suureneminen
Psyykkiset haitat	melko harvinaiset	psykiatriset häiriöt
Hermosto	harvinaiset	kallonsisäisen paineen kohoaminen, aivomalariaan liittyvän kooman pitkittyminen, dementia
Silmät	melko harvinaiset	kaihi, glaukooma
	harvinaiset	sarveiskalvon vaurioituminen silmän herpesinfektion yhteydessä infektion oireiden peittymisen vuoksi
	hyvin harvinaiset	eksoftalmus (hyvin pitkäaikainen hoito p.o.)
	tuntematon	näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
Sydän	yleiset	sydämen vajaatoiminnan paheneminen (Narretention vuoksi)
	tuntematon	kardiomyopatia ja lisääntynyt rytmihäiriöiden riski (johtuen hypokalemiasta ja pienentyneestä sydämen minuuttitilavuudesta), sydäninfarkti, bradykardia*
Verisuonisto	yleiset	hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hyvin yleiset	keuhkoabsessi keuhkosyöpäpotilaalla
	melko harvinaiset	hengitysilhaksiin vaikuttava lihassairaus
Ruuansulatuselimistö	yleiset	sammas, koliitin, ileitin ja divertikuliitin oireiden paheneminen
	tuntematon	dyspepsia, peptiset haavat asetyylisalisyylihappoa tai tulehduskipulääkkeitä käytävillä potilailla, ruoansulatuskanavan verenvuodot, pankreatiitti (pitkään jatkuneen ja suurin annoksin toteutetun hoidon yhteydessä)
Iho ja ihonalainen kudos	hyvin yleiset	limakalvoon ja ihoon liittyvät sieni-infektiot
	yleiset	akne, atrofia, haavojen huono paraneminen, dermatiitti, mustelmat, kasvojen punoitus, hikoilu
	hyvin harvinaiset	epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos	yleiset	osteoporoosi, myopatia
	harvinaiset	aseptinen luunekroosi
Munuaiset ja virtsatiet	yleiset	natrium- ja nesteretentio, hypokalemia, nokturia
	melko harvinaiset	virtsatiekivien muodostuminen lisääntyneen kalsiumin ja fosfaatin erittymisen vuoksi
	tuntematon	skleroderman munuaiskriisi**

* Suurten annosten yhteydessä

** Skleroderman munuaiskriisi

Skleroderman munuaiskriisin yleisyys vaihtelee potilaiden eri alaryhmissä. Suurin riski on ilmoitettu potilailla, joilla on diffuusi systeeminen skleroosi. Pienin riski on ilmoitettu

potilailla, joilla on rajoittunut systeeminen skleroosi (2 %) ja lapsen systeeminen skleroosi (1 %).

Kirjallisuudessa on kuvattu yksittäisiä prednisolonia sisältävään valmisteeseen liittyviä allergisia reaktioita (mm. angioedeema, ihottumia) systeemisen hoidon yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Metyyliprednisolonia käytetään terapeutisesti jopa 1 gramman kerta-annoksina laskimonsisäisesti ns. pulssihoidon yhteydessä. Krooninen prednisolonin yliannostelu johtaa Cushingin oireyhtymän oireisiin ja muihin kohdassa 4.8 mainittuihin haittavaikutuksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidit, prednisoloni, ATC-koodi: H02AB06

Solussa prednisoloni, kuten muutkin glukokortikoidit, sitoutuu spesifiseen glukokortikoidireseptoriin, jonka rakenne tällöin muuttuu siten, että prednisoloni-reseptorikompleksi pystyy tunkeutumaan solutumaan ja sitoutumaan glukokortikoidivaikutukselle alttiiseen geenin osaan. Viimeksi mainitun ekspressio indusoituu tai lisääntyy ja johtaa spesifisen proteiinin lisääntyneeseen muodostukseen. Kortikosteroidit säätelevät transskriptiota myös sitomalla ns. AP-1- transskriptiotekijää. Lisäksi glukokortikoidit säätelevät geenien ekspressiota stabiloimalla mRNA:ta sekä moduloimalla translaation jälkeisiä tapahtumia, kuten proteiinien prosessointia.

Glukokortikoidit vaikuttavat useimpiin soluihin ja kudoksiin. Vaikutus on riippuvainen glukokortikoidin annoksesta, steroidijohdoksesta ja glukokortikoidireseptorin hienorakenteesta. Solusyklin faasilla on myös oma vaikutuksensa vasteeseen ilmeisesti solusykliin liittyvän glukokortikoidireseptorin tarjonnan vaihteluiden johdosta. Glukokortikoidit vaikuttavat hyvin moniin toimintoihin: hiilihydraatti-, valkuaisaine-, rasva- ja puriini-metaboliaan, neste- ja elektrolyyttitasapainoon.

Vaikutus hiilihydraatti- ja valkuaismetaboliaan:

Prednisoloni lisää glukoosin muodostumista, vähentää sen perifeeristä käyttöä ja edistää sen varastoitumista glykogeenina. Glukoneogeneesia eli glukoosin muodostumista aminohapoista tapahtuu maksassa. Aminohappoja mobilisoituu kuitenkin myös perifeerisistä kudoksista (katabolinen vaikutus). Prednisoloni vähentää kudosten valkuaisainestämällä aminohappojen liittymistä valkuaiseen, josta voi seurata mm. lihasatrofiaa ja osteoporoosia.

Vaikutus rasvametaboliaan:

Prednisoloni lisää lipolyyttisten aineiden (esim. katekoliamiinien) vaikutuksia ilmeisesti edistämällä syklisen AMP:n lipolyyttistä vaikutusta. Prednisoloni vaikuttaa myös elimistön

rasvan jakaantumiseen siten, että rasvan kertyminen kasvoihin, niskaan ja kaulaan edistyy mutta raajojen rasvavarastot vähenevät.

Vaikutus neste- ja elektrolyyttitasapainoon:

Glukokortikoidien tyypillisiä vaikutuksia ovat natriumin kertyminen, solunulkoisen nestetilan suureneminen (turvotus), hypokalemia ja alkaloosi. Prednisolonin vaikutus neste- ja elektrolyyttitasapainoon on kuitenkin varsin heikko verrattuna esim. hydrokortisonin vaikutukseen.

Vaikutus immuunivasteisiin sekä tulehduksiin:

Prednisoloni estää sekä vasta-aineiden että soluvälitteisen immunitetin vasteita. Prednisoloni estää tulehdusreaktiota riippumatta tulehduksen aiheuttajasta (säteily, mekaaninen, kemiallinen, immunologinen vaurio, infektio). Prednisoloni vähentää punoitusta, turvotusta, arkuutta, kuumeitusta sekä mikroskooppisella tasolla kapillaaridilataatiota, leukosyyttien tuloa tulehdusalueelle, fagosytoosia, fibroblastien proliferaatiota, kollageenin muodostumista ja arpeutumista. Suuret prednisoloniannokset stabiloivat lysosomimembraaneja estäen kudonsvaurioita aiheuttavien entsyymien vapautumista.

Vaikutus verisoluihin ja lymfaattiseen kudokseen:

Prednisoloni lisää hemoglobiinin määrää ja punasolujen sekä granulosityttien lukua, kun taas lymfosyytit, eosinofiilit, monosyytit ja basofiilit vähenevät. Prednisoloni vähentänee lymfaattisen kudoksen määrää.

5.2 Farmakokinetiikka

Prednisoloni imeytyy hyvin (90–100-prosenttisesti) ruoansulatuskanavasta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tuntia oraalisen annon jälkeen ja puoliintumisaika plasmassa on 2–4 tuntia. Biologisen vaikutuksen puoliintumisaika on sen sijaan 18–36 tuntia. Plasmassa prednisoloni sitoutuu transkortiiniin ja albumiiniin. Prednisoloni tunkeutuu useimpiin kudoksiin hyvin mutta rasvakudokseen, aivostoon ja selkäydinnesteeseen vähäisemmässä määrin. Luurankoliaksiin siirtyy n. 60 % prednisoloniannoksesta. Prednisolonin eliminaatio tapahtuu pääasiallisesti biotransformaatiolla inaktiiviksi yhdisteiksi, jotka erittyvät virtsaan vapaassa tai konjugoidussa muodossa. Virtsaan voi erittyä pieniä määriä muuttumatonta prednisolonia. Prednisolonin eliminaatio voi hidastua vaikeiden maksasairauksien sekä hypotyreoosin yhteydessä ja nopeutua hypertyreoosin sekä nefroottisen oireyhtymän yhteydessä. Prednisoloni läpäisee istukan ja sitä erittyy pieniä määriä rintamaitoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prednisoloni syntetisoitiin vuonna 1955 ja se on näin ollen ollut kliinisessä käytössä kohta 40 vuotta. Koska prednisolonin turvallisuudesta kliinisessä käytössä on karttunut niin runsaasti kokemuksia, ei prekliinisiä tutkimuksia enää referoida oppikirjoissa eikä glukokortikoideja koskevissa yleiskatsauksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Prednisolon 5 mg tabletit:

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni

Kopovidoni

Talkki

Kalsiumstearaatti

Risiiniöljy, hydrattu
Mikrokiteinen selluloosa

Prednisolon 20 mg ja 40 mg tabletit:

Vedetön kolloidinen piidioksidi
Mannitoli
Selluloosa, mikrokiteinen
Povidoni
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

30 ja 100 tablettia, muovitölkki ja -kansi

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Prednisolon 5 mg tabletit: 941

Prednisolon 20 mg tabletit: 12104

Prednisolon 40 mg tabletit: 12105

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Prednisolon 5 mg tabletit

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. helmikuuta 1965
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. syyskuuta 2006

Prednisolon 20 mg ja 40 mg tabletit

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. tammikuuta 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 6. syyskuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prednisolon 5 mg tabletter
Prednisolon 20 mg tabletter
Prednisolon 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg, 20 mg eller 40 mg prednisolon.

Hjälpämne med känd effekt

- laktosmonohydrat 81 mg/tablett
- hydrerad ricinolja 1,2 mg/tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, platt, rund, tablett med brytskåra, utan dragering.

Prednisolon 5 mg tabletter: 7 mm i diameter och vikt 120 mg. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Prednisolon 20 mg tabletter: 9 mm i diameter och vikt 179 mg. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Prednisolon 40 mg tabletter: 10 mm i diameter och vikt 358 mg. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ospecifik antiinflammatorisk och immunsuppressiv behandling vid följande sjukdomar: artrit i leder och rygg, reumatisk feber, systemiska bindvävssjukdomar (LED, dermatopolymyosit, vaskulit), vissa hudsjukdomar (bland annat pemfigus, exfoliativ dermatit), bronkial astma och vissa andra allergiska tillstånd, sarkoidos, nefrotiskt syndrom, ulcerös kolit, multipel skleros, vissa ögonsjukdomar och ormbett. Vid behandling av vissa hematologiska sjukdomar (bland annat akut leukemi, agranulocytos, trombocytopeni, förvärvad hemolytisk anemi), bröstcancer och prostatacancer samt lymfogranulomatosis ges vanligen prednisolon i kombination med ett cytostatikum.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dygnsdosen varierar beroende på sjukdomens art och svårighetsgrad. Behandlingen börjar med höga doser, vanligtvis 20–60 mg (–120 mg) per dygn. I de flesta fall ges en engångsdos på morgonen, men den starteffekten kan vid behov ökas genom att dela upp dosen prednisolon i tre till fyra delade doser under en period på 1–2 veckor, följt av en engångsdos

på morgonen. Underhållsdosen ska hållas på ett minimum, vanligtvis 5–20 mg per dygn. Efter att lämplig daglig underhållsdos har fastställts, kan man i vissa fall använda växlande dosering, som inleds med en 2-dygnsdos varannan morgon och därefter gradvis ta bort den mellanliggande dagsdosen.

När långtidsbehandling med prednisolon sätts ut, finns det risk för binjurebarksvikt och försämring av den underliggande sjukdomen. Av dessa skäl bör långtidsbehandling som pågått i månader eller år avslutas långsamt och gradvis.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tuberkulos och andra infektioner utan antibiotika- eller kemoterapiskydd. Akut psykos, mag- och duodenalsår.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas hos patienter med hypertoni, hjärtsvikt, leversjukdom, hypotyreos, osteoporos, diabetes mellitus, glaukom, gastrointestinal sjukdom (till exempel ulcerös kolit, divertikulit, ileit och kolonfistel), myastenia gravis, hjärnmalaria, latent epilepsi eller hyperparatyreoidism. Försiktighet bör också iaktas, om patienten använder diuretika som orsakar hypokalemi.

Patienter som behandlas med kortikosteroider under lång tid bör övervakas avseende dysfunktion i systemet hypotalamus-hypofysen-binjure (HPA), Cushings syndrom, hyperglykemi och glykosuri. Trycket i ögat kan öka vid långvarig behandling med kortikosteroider.

Nedsatt funktion i binjurebarken kan kvarstå i månader efter utsättande av kortikosteroider, och substitutionsterapi kan krävas i samband med stress (till exempel kirurgi). Risken för nedsatt funktion i binjurebarken kan minskas genom varannandagsdoser av prednisolon i stället för daglig dosering.

Kortikosteroider ska användas med särskild försiktighet hos patienter som nyligen haft hjärtinfarkt (risk för ruptur i vänstra kammarens vägg).

Kortikosteroider kan orsaka psykiska störningar som eufori, sömnlöshet, humörsvängningar, personlighetsförändringar, depression och psykotiska tendenser (se avsnitt 4.8).

Komplikationer vid behandling med kortikosteroid beror på dosens storlek. Eventuella symtom uppträder vanligen inom några dagar till några veckor efter behandlingsstart. De flesta symtom försvinner vid dosreduktion eller utsättning, men kan också kräva särskild behandling. Patienter ska rådas att söka läkarhjälp, eller ska den som tar hand om patienten begära remiss till läkare om depression eller självmordstankar misstänks.

Prednisolon kan minska motståndskraften mot infektioner och försämra försvarsmekanismerna mot infektioner, återaktivera läkta infektionsställen, till exempel vid tuberkulos, samt dölja tecken på infektion och öka spridningen och uppkomsten av infektioner. Vacciner som innehåller levande mikroorganismer ska inte ges till patienter som behandlas med höga doser prednisolon (mer än 15 mg/dygn).

Kortikosteroider ska användas med försiktighet vid nyligen inträffad anastomos i tarmen och om aktivt eller latent peptiskt sår förekommer. Färska kirurgiska anastomoser kan försvagas av prednisolon. Behandling i några veckor kan hämma tillväxten hos barn. Hos patienter med levercirros och hypotyreos förstärks effekten av prednisolon.

Synstörningar

Synstörningar har rapporterats vid systemisk eller lokal användning av kortikosteroider. Patienter som upplever symptom som dimsyn eller andra synstörningar, ska remitteras till en ögonläkare för bedömning av möjliga orsaker. Det kan till exempel vara katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati, vilket har rapporterats vid systemisk eller lokal användning av kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

Sklerodermisk njurkris

Försiktighet bör iaktas hos patienter med systemisk skleros, eftersom en ökad incidens av (potentiellt dödlig) sklerodermisk njurkris, hypertoni och minskad urinproduktion har observerats vid dagliga doser av prednisolon på 15 mg eller mer. Blodtryck och njurfunktion (kreatinin S) bör därför kontrolleras regelbundet. Vid misstanke om njurkris ska blodtrycket kontrolleras noggrant.

Prednisolon 5 mg tablett:

Prednisolon 5 mg tablett innehåller laktos. Patienter som har sällsynt ärftlig galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ges detta läkemedel.

Prednisolon 5 mg tablett innehåller hydrogenerad ricinolja. Läkemedlet kan orsaka magbesvär och diarré.

Prednisolon 20 mg och 40 mg tablett:

Läkemedlet innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rifampicin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin och efedrin påskyndar elimineringen av prednisolon genom att inducera leverns mikrosomala enzymer.

Samtidig användning av prednisolon och orala preventivmedel minskar prednisolonets levermetabolism, vilket ökar risken för biverkningar som är typiska för kortikosteroider.

Det finns en ökad risk för hypokalemi och hyperglykemi när prednisolon används i kombination med diuretika (tiazider, furosemid, etakrynsyra). Kombination med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel ökar risken för sårbildning (additiv magirritation).

Samtidig användning av prednisolon och ciklosporin minskar prednisolonmetabolismen och leder därför till ökade halter av prednisolon i serum, vilket i sin tur ökar risken för biverkningar.

Samtidig administrering av höga doser prednisolon och orala antikoagulantia (till exempel warfarin) leder till koagulation av blodet, och kräver en ökad dos av antikoagulantia. INR-värdena ska övervakas och dosen av warfarin justeras vid behov.

Samtidig administrering med CYP3A-hämmare, till exempel produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar.

Användning av denna kombination bör undvikas, såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och då bör patienterna övervakas med avseende på systemiska biverkningar av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I djurstudier har kortikosteroider visat sig orsaka missbildningar hos fostret (gomspaltning, skelettmissbildningar), men dessa resultat verkar inte vara tillämpliga på människor.

Långtidsbehandling med glukokortikoider hos människor och djur har resulterat i minskad placentaavikt och minskad fostervikt.

Under graviditeten bör nyttan av och de potentiella riskerna vid behandling med glukokortikoider noga övervägas. Om modern fått höga doser av glukokortikoider under graviditeten, bör barnets tillstånd övervakas för att upptäcka binjurebarkinsufficiens. Små mängder glukokortikoider utsöndras i bröstmjölk. Amningen ska avbrytas under behandling med höga doser glukokortikoider.

Behandling med kortikosteroider kan leda till menstruationsrubbingar och amenorré. Långvarig behandling med kortikosteroider kan hämma spermatogenesisen (minska spermieproduktionen och motilitet).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Prednisolon påverkar inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Långtidsbehandling med glukokortikoider kan ge många biverkningar. Biverkningarna är mycket individuella och varierande. Biverkningarnas frekvens och svårighetsgrad är dock direkt beroende av hur stor dos steroid som används, behandlingstiden och administreringssättet. I praktiken är det troligt, att om den dagliga dosen på 10 mg prednisolon för vuxna överskrids, kommer det till slut att leda till vissa biverkningar. Hos äldre är den dos som leder till biverkningar lägre. Biverkningar från behandling med glukokortikoid kan delas in i fyra huvudgrupper enligt följande: 1) Funktionsstörningar i HPA-systemet med tillhörande symptom (försämrad funktion i binjurebarken och atrofi); 2) terapeutiskt Cushings syndrom; 3) den behandlade sjukdomen förvärras vid minskning av dosen; 4) andra biverkningar (främst mentala förändringar, ögonförändringar, sår, osteoporos, aseptisk bennekros, myopati och hämning av barnets längdtillväxt).

Följande tabell beskriver de viktigaste biverkningarna från systemisk behandling med glukokortikoid under lång tid:

Mycket vanliga:	> 1/10
Vanliga:	> 1/100, < 1/10
Mindre vanliga:	> 1/1000, < 1/100
Sällsynta:	> 1/10 000, < 1/1000
Mycket sällsynta:	< 1/10 000 inklusive enstaka rapporter
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	minskning av eosinofiler och lymfocyter
	Vanliga	leukocytos, trombocytos
	Sällsynta	trombos
Immunsystemet	Mycket vanliga	ökad känslighet för infektion, tecken på infektion döljs, förvärring av infektion
Endokrina systemet	Vanliga	Störningar i HPA-systemet, symtom av Cushing-typ
	Sällsynta	förändringar i sköldkörtelfunktionen
	Mycket sällsynta	ketoacidosis, hyperosmotisk koma, manifestering av latent överaktivering av bisköldkörtelarna, förvärrad porfyri
Metabolism och nutrition	Vanliga	förhöjda halter av kolesterol, triglycerider och lipoprotein
Psykiska störningar	Mindre vanliga	psykiska störningar
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	ökad intrakraniellt tryck, förlängd koma i samband med cerebral malaria, demens

Ögon	Mindre vanliga	starr, glaukom
	Sällsynta	skada på hornhinnan beroende att symptom på ögoninfektion orsakad av herpes döljs
	Mycket sällsynta	exoftalmus (mycket långvarig behandling p.o.)
	Ingen känd frekvens	synnedsättning (se även punkt 4.4)
Hjärtat	Vanliga	förvärrad hjärtsvikt (beroende på Na-retention)
	Ingen känd frekvens	kardiomyopati och ökad risk för arytmier (beroende på hypokalemi och minskad minutvolym i hjärtat), hjärtinfarkt, bradykardi*
Blodkärl	Vanliga	hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	lungabscess hos patienter med lungcancer
	Mindre vanliga	muskel sjukdom som påverkar andningsmusklerna
Magtarmkanalen	Vanliga	förvärrade symptom på candidos, kolit, ileit och divertikulit
	Ingen känd frekvens	dyspepsi, peptiska sår hos patienter som tar acetylsalicylsyra eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, gastrointestinal blödning, pankreatit (i kombination med långtidsbehandling och högdosbehandling)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	svampinfektioner i slemhinnan och huden
	Vanliga	akne, atrofi, dålig sårhäkning, dermatit, blåmärken, ansiktsrodnad, svettning
	Mycket sällsynta	epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	osteoporos, myopati
	Sällsynta	aseptisk bennekros
Njurar och urinvägar	Vanliga	natrium- och vätskeretention, hypokalemi, nokturi
	Mindre vanliga	bildning av urinsten beroende på ökad utsöndring av kalcium och fosfat
	Ingen känd frekvens	sklerodermisk njurkris**

* Vid höga doser

** Sklerodermisk njurkris

Frekvensen av sklerodermisk njurkris varierar mellan undergrupper av patienter. Den högsta risken har rapporterats hos patienter med diffus systemisk skleros. En liten risk har rapporterats hos patienter med begränsad systemisk skleros (2 %) och hos barn med systemisk skleros (1 %).

Enstaka fall av produktrelaterade allergiska reaktioner (inklusive angioödem, utslag) i samband med systemisk behandling med läkemedel som innehåller prednisolon har rapporterats i litteraturen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi,

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Metylprednisolon används terapeutiskt som en engångsdos på upp till 1 g intravenöst i samband med så kallad pulsterapi. Kronisk överdosering med prednisolon leder till symptom på Cushings syndrom och andra biverkningar som nämns i avsnitt 4.8.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, prednisolon, ATC-kod: H02AB06

I cellen binder prednisolon, liksom andra glukokortikoider, till en specifik glukokortikoidreceptor, vars struktur sedan omvandlas så att prednisolonreceptorkomplexet kan tränga in i cellen och binda till den del av genen som är känslig för glukokortikoidens inverkan. Det sistnämnda fenomenet induceras eller förökas, och leder till ökad bildning av det specifika proteinet. Kortikosteroider reglerar också transkriptionen genom att binda en så kallad AP-1 transkriptionsfaktor. Dessutom reglerar glukokortikoiderna genernas uttryck genom att stabilisera mRNA och modulera händelser efter translation, till exempel proteinprocesser.

Glukokortikoider verkar på de flesta celler och vävnader. Effekten är beroende av dosen av glukokortikoid, steroidderivatet och glukokortikoidreceptorernas finstruktur. Cellcykelfasen har också påverkan på svaret, tydligen beroende på växlingar i tillförseln av glukokortikoidreceptor i cellcykeln. Glukokortikoider påverkar många funktioner: metabolismen av kolhydrater, proteiner, fett och purin, samt vätske- och elektrolytbalansen.

Effekt på metabolismen av kolhydrater och protein:

Prednisolon ökar glukosbildningen, minskar dess perifera användning och främjar dess lagring som glykogen. Glukoneogenes, eller bildandet av glukos från aminosyror, sker i levern. Det mobiliseras också aminosyror från perifera vävnader (katabolisk verkan).

Prednisolon minskar proteinet i vävnader genom att blockera aminosyrornas bindning till protein, vilket bland annat kan leda till muskelatrofi och osteoporos.

Inverkan på fettets metabolism:

Prednisolon ökar uppenbart effekten av lipolytiska ämnen (till exempel katekolaminer) genom att främja den lipolytiska effekten av cyklisk AMP. Prednisolon stör också fördelningen av kroppsfett så att fettansamling i ansikte, hals och hals ökar, medan fettlagren i lemmarna minskar.

Effekt på vätske- och elektrolytbalansen:

Typiska effekter av glukokortikoider är natriumansamling, ökad extracellulär vätskevolym (svullnad), hypokalemi och alkalos. Effekten av prednisolon på vätske- och elektrolytbalansen är dock relativt svag jämfört med till exempel hydrokortison.

Effekt på immunsvaret och inflammationer:

Prednisolon hämmar både antiodoternas immunsvaret och cellmedierat immunsvaret. Prednisolon hämmar den inflammatoriska reaktionen oavsett orsak (påverkan av strålning, mekanisk, kemisk, immunologisk skada, infektion). Prednisolon minskar rodnad, ödem, ömhet, uppvärmning och, på mikroskopisk nivå, kapillär dilatation, inträngning av leukocyter till infektionsområdet, fagocytos, spridning av fibroblaster, kollagenbildning och ärrbildning. Höga doser av prednisolon stabiliserar de lysosomala membranerna och förhindrar frisättning av enzymer som orsakar vävnadsskador.

Effekt på blodkroppar och lymfatisk vävnad:

Prednisolon ökar hemoglobinmängden samt antalet röda blodkroppar och granulocyter, medan lymfocyter, eosinofiler, monoblasterna och basofiler minskar. Prednisolon bör minska mängden lymfatisk vävnad.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Prednisolon absorberas väl (90–100 %) från mag-tarmkanalen. Maximal halt i plasma uppnås 1–2 timmar efter oral administrering, och halveringstiden i plasma är 2–4 timmar.

Halveringstiden för den biologiska effekten varierar däremot i intervallet 18–36 timmar. I plasma binder prednisolon till transkortin och albumin. Prednisolon tränger lätt in i de flesta vävnader, men i mindre utsträckning i fett, hjärna och ryggmärgsvätska. Ungefär 60 % av prednisolondosen överförs till skelettmuskulaturen. Eliminering av prednisolon sker främst genom biotransformation till inaktiva substanser som utsöndras i urinen i fri eller konjugerad form. Små mängder oförändrat prednisolon kan utsöndras i urinen. Elimineringen av prednisolon kan fördröjas i samband med svår leversjukdom och hypotyreos, och påskyndas i samband med hypertyreos och nefrotiskt syndrom. Prednisolon passerar genom placentan och utsöndras i bröstmjölk i små mängder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prednisolon syntetiserades 1955 och har alltså använts kliniskt i nästan 40 år. Eftersom det finns långvarig erfarenhet med säker klinisk användning av prednisolon, finns det inte längre någon hänvisning till prekliniska studier i läroböckerna eller i översikter om glukokortikoider.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Prednisolon 5 mg tabletter:

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Laktosmonohydrat

Krospovidon

Kopovidon

Talk

Kalciumstearat

Ricinolja, hydrerad

Mikrokristallin cellulosa

Prednisolon 20 mg och 40 mg tabletter:

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Mannitol

Cellulosa, mikrokristallin

Povidon

Tvärbunden natriumkarboximetylcellulosa

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 och 100 tabletter, plastburk med plastlock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Prednisolon 5 mg tabletter: 941

Prednisolon 20 mg tabletter: 12104

Prednisolon 40 mg tabletter: 12105

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Prednisolon 5 mg tabletter

Datum för det första godkännandet: 10 februari 1965

Datum för den senaste förnyelsen: 6 september 2006

Prednisolon 20 mg och 40 mg tabletter

Datum för det första godkännandet: 8 januari 1996

Datum för den senaste förnyelsen: 6 september 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.03.2022