

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prednison 5 mg tabletit
Prednison 40 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg tai 40 mg prednisonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

5 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, hieman kupera, jakourteellinen tabletti, Ø noin 7 mm.

40 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, tasainen, viistoreunainen, jakourteellinen tabletti, Ø noin 7 mm, koodi ORN 42.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Nivelreuma ja muut sidekudostaudit.
- Astma.
- Allergiset ja autoimmuunitaudit.
- Eräät veri-, munuais-, maksa- ja ihotaudit ja muut tilat, joissa systeeminen glukokortikoidihoito on aiheellinen.
- Solunsalpaajahoitoon yhdistettynä leukemioiden, lymfoomien, myelooman ja rintasyövän hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen ja se määräytyy hoidettavan taudin ja sen vaikeusasteen mukaisesti. Aloitusannos on yleensä ½-1 (2) mg/kg/vrk, nivelreumassa 5–7,5 mg/vrk. Kun hoitovaste on ilmaantunut, annosta pienennetään vähitellen, esimerkiksi 5–10 mg kerrallaan muutaman päivän tai muutaman viikon välein hoidettavasta taudista riippuen.

Pitkäaikaishoidossa on pyrittävä pienimpään riittävään annokseen. Annoksen ylittäessä noin 7,5 mg/vrk haittavaikutusten riski lisääntyy selvästi.

Suuret annokset jaetaan 2–3 annokseen päivässä. Mikäli hoidossa tullaan toimeen yhdellä vuorokausiannoksella, suositetaan sen ottamista aamulla ja pitkäaikaisessa hoidossa mieluiten vuoroamuin, jolloin aivolisäkkeeseen kohdistuva vaimennus suureksi osaksi vältetään.

Glukokortikoidihoidon keskeytsoireyhtymän välttämiseksi pitkäaikainen kortikosteroidihoito on keskeytettävä asteittain useiden viikkojen kuluessa. Vuoropäiväannostelu pienentää lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hoidon lopettamiseen liittyvän keskeytsoireyhtymän riskiä.

Pitkäaikainen systeeminen kortikosteroidihoito aiheuttaa lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, joka voi kestää kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. Tämän vuoksi stressitilanteissa, kuten vamman, sairauksien ja kirurgian yhteydessä, on annettava glukokortikoideja tarvittaessa tai lisättävä Prednison-annostusta.

4.3 Vasta-aiheet

- Tuberkuloosi sekä muut akuutit ja krooniset bakteeri-, sieni- ja virusinfektiot ilman asianmukaista lääkitystä.
- Käyttö yhdessä abirateronin ja radium-223:n (Ra-223:n) kanssa.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Prednisonihoito voi lisätä monien akuuttien ja piilevien sairauksien komplikaatioiden esiintyvyyttä ja aiheuttaa joidenkin sairauksien pahenemista (tai kehittymistä). Varovaisuutta tulee siksi noudattaa sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on todettu diabetes, maha- tai pohjukaissuolihaava, osteoporoosi, psykoosi tai vakava mielialahäiriö tai glaukooma; sekä sydämen vajaatoiminnan, äskettäisen sydäninfarktin, hypertension, epilepsian, kilpirauhasen vajaatoiminnan, tulehduksellisten suolistosairauksien ja divertikuliitin yhteydessä, sekä potilailla, joille on tehty äskettäin anastomoosileikkaus.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta hidastavat prednisolonin puhdistumaa ja saattavat pidentää sen puoliintumisaikaa.

Infektiot

Kortikosteroidit lisäävät infektiotaltiutta ja voivat peittää infektion oireet.

Vesirokko voi olla kortikosteroidihoidon aiheuttaman immuunipuutoksen aikana erityisen vaarallinen, joten vesirokko- tai *herpes zoster* -tartunnan suhteen tulee olla erityisen varovainen. Varovaisuutta tulee noudattaa myös sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on ollut tuberkuloosi latentin taudin reaktivaation riskin takia.

Kortikosteroideja on käytettävä hyvin varoen potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan loisinfektio, kuten *Strongyloides* (sukkulamato) -infektio. Kortikosteroidien aiheuttama immunosuppressio voi näillä potilailla johtaa *Strongyloides*-superinfektioon ja infektion leviämiseen, johon liittyy laaja toukkien migraatio. Usein seurauksena voi olla vaikea enterokoliitti ja mahdollisesti kuolemaan johtava gramnegatiivinen sepsis. Eläviä, heikennettyjä viruksia tai bakteereita sisältäviä rokotteita ei tule antaa korkea-annoksista kortikosteroidihoitoa saaville potilaille hoidon aiheuttaman immuunipuutoksen aikana. Näiden rokotteiden antoa tulee yleensäkin välttää kortikosteroidihoidon aikana. Muun tyyppisiä rokotteita käytettäessä suoja voi jäädä immuunipuutteen takia tavallista heikommaksi.

Glukokortikoidihoito saattaa vaikuttaa veren hyytymiseen. Yhteiskäytössä veren hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden (kuten varfariini tai ASA-valmisteet) tulee noudattaa varovaisuutta.

Fluorokinolonien ja glukokortikoidien yhtäaikainen käyttö lisää jänneruptuuran riskiä etenkin iäkkäillä potilailla.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Suuria kortikosteroidiannoksia käytettäessä on raportoitu akuuttia myopatiaa. Eniten tapauksia on ilmennyt potilailla, joilla on hermo-lihasjohtumiseen liittyviä ongelmia (esim. myasthenia gravis) tai jotka saavat samanaikaista antikolinergihoitoa, kuten hermo-lihasjohtumista lamaavia lääkkeitä (esim. pankuronia). Yleistynyt akuutti myopatia voi vaikuttaa silmä- ja hengityselinlihaksiin ja johtaa tetrapareesiin. Kreatiinikinaasiarvot voivat kohota. Kortikosteroidien lopettamisen jälkeen kliininen paraneminen tai toipuminen voi kestää viikkoja tai vuosia.

Pitkäaikaisen suuriannoksisen glukokortikoidihoidon yleinen, mutta harvoin tunnistettu, haittavaikutus on luukato.

Silmät

Kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa posteriorisen subkapsulaarisen kaihin ja tumakaihin (erityisesti lapsille), silmän ulospullistumisen tai silmänpaineen kohoamisen, joka voi johtaa glaukoomaan ja siitä mahdollisesti johtuvaan näköhermon vaurioon.

Varovaisuutta on noudatettava, kun kortikosteroideja käytetään silmän *herpes simplex* -infektion yhteydessä, koska sarveiskalvo voi perforoitua. Silmän sekundaariset sien- ja virusinfektiot voivat lisääntyä glukokortikoideja saavilla potilailla.

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.

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.

Apuaineet

Sisältää apuaineena laktoosia 46 mg (5 mg:n tabletti) tai 33 mg (40 mg:n tabletti). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Läkkäät ja pediatriiset potilaat

Systeemisen glukokortikoidihoidon haittavaikutukset voivat korostua vanhuksilla ja lapsilla. Kasvuikässä olevilla glukokortikoidihoito voi aiheuttaa kasvun hidastumista, mihin tulee kiinnittää huomiota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Entsyymi-induktorit

Fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, primidoni, rifampisiini ja tyreostaatit lisäävät prednisolonin puhdistumaa ja lyhentävät puoliintumisaikaa.

Entsyymi-inhibiittorit

CYP3A4-entsyymin estäjät (kuten ketokonatsoli) hidastavat joidenkin glukokortikoidien metaboliaa.

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.

Abirateroni ja prednisoni yhdessä Ra-223:n kanssa

Abirateronin ja prednisonin käyttö yhdessä Ra-223:n kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) oireettomilla tai vähäoireisilla eturauhassyöpää sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa todetun lisääntyneen luunmurtumien riskin ja mahdollisesti lisääntyneen kuolleisuuden riskin vuoksi.

On suositeltavaa, että Ra-223-hoitoa ei aloiteta vähintään viiteen päivään abirateroni-valmisteen ja prednisonin yhdistelmän viimeisen annon jälkeen.

Estrogeenit

Estrogeenivalmisteet ja ehkäisytabletit saattavat lisätä prednisonolin plasmapitoisuuksia.

Antikoagulantit

Prednisoni voi heikentää antikoagulanttien vaikutusta. Toisaalta lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää riskiä maha-suolikanavan verenvuotoihin. Yhteiskäytössä veren hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden (kuten varfariini tai ASA-valmisteet) tulee noudattaa varovaisuutta.

Insuliini ja oraaliset sokeritautilääkkeet

Diabeteslääkkeiden (myös insuliinin) vaikutus voi heikentyä yhteiskäytössä kortikosteroidien kanssa, ja niiden annosta saattaa olla syytä nostaa.

Antikoliinisteraasit

Kortikosteroidit voivat antikoliinisteraasien kanssa aiheuttaa lihasheikkoutta myasthenia gravis-potilailla.

Amfoterisiini B, diureetit ja laksatiivit

Systeeminen glukokortikoidihoito lisää hypokalemian riskiä.

Salisylaattit ja muut NSAID-lääkkeet

Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja glukokortikoidien yhtäaikainen käyttö lisää ulkusten ja maha-suolikanavan verenvuodon riskiä.

Glukokortikoidit lisäävät salisylaattien puhdistumaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos pitkäaikaisen yhteiskäytön jälkeen pienennetään glukokortikoidiannosta.

Fluorokinolonit

Fluorokinolonien ja glukokortikoidien yhtäaikainen käyttö lisää jänneruhtuuran riskiä etenkin iäkkäillä potilailla.

Sytostaatit ja immunosuppressantit

Kortikosteroideilla on additiivinen immuunivastetta heikentävä vaikutus käytettäessä samanaikaisesti sytostaattien ja muiden immunosuppressanttien kanssa, mikä voi johtaa niin terapeuttien kuin haittavaikutustenkin lisääntymiseen. Kortikosteroidit käytettynä yleensä yhdessä pahoinvointia hillitsevien lääkeaineiden kanssa vähentävät sytostaattien aiheuttamaa pahoinvointia.

Takrolimuusin pitoisuus voi pienentyä yhteiskäytössä kortikosteroidien kanssa. Kortikosteroidilääkityksen lopettaminen voi nostaa takrolimuusin pitoisuutta. Siklosporiini ja prednisoloni saattavat hidastaa toistensa metaboliaa, mikä voi vaikuttaa niiden plasmapitoisuuksiin.

Rokotteet

Glukokortikoidit saattavat heikentää rokotusten tehoa ja lisätä rokotusten neurologisten komplikaatioiden riskiä. Elävät virusrokotteet voivat aiheuttaa infektion prednisonia saavilla potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaiseen systeemiseen kortikosteroidihoitoon on syytä suhtautua harkiten. Prednisoloni läpäisee istukan. Selkeästi indisoidusta hoidosta ei kuitenkaan ole syytä pidättäytyä. Prednisonia raskauden aikana saaneen äidin vastasyntyntä on tarkkailtava mahdollisen lisämunuaisten vajaatoiminnan havaitsemiseksi.

Raskaudenaikaiseen kortikosteroidihoitoon on liitetty sikiön kasvun hidastuminen etenkin pitkäaikaisessa käytössä sekä yksittäistapauksissa valtimotiehyen merkityksetön supistuminen. Loppuraskauden aikana prednisoloni voi aiheuttaa sikiölle samoja haittavaikutuksia kuin pitkäaikaishoidossa yleensä.

Kortikosteroidit ovat aiheuttaneet eläinkokeissa huuli- ja suulakihalkioita. Kitahalkioiden lisääntymistä ei ole todennettu ihmisellä.

Imetys

Prednisoloni erittyy ihmisen rintamaitoon. Prednisolonin pitoisuus rintamaidossa on enimmillään 25 % plasmassa olevasta määrästä. Hoidon aikana voi imettää, jos prednisonin annos on < 20 mg vrk:ssa. Etenkin suuremmilla annoksilla on syytä välttää imettämistä vähintään neljän tunnin ajan lääkkeen ottamisesta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Prednisonilla ei yleensä ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Pitkäaikaishoidossa osalla potilaista ilmenee mielialan vaihteluita ja psyykkistä tasapainottomuutta, mikä voi haitata liikenteessä suoriutumista.

4.8 Haittavaikutukset

Prednisonilla on samoja haittavaikutuksia kuin muilla glukokortikoideilla. Sillä on hiukan mineralokortikoidivaikutusta. Hoidon kesto ja käytetty annos vaikuttavat haittavaikutusten esiintymiseen. Pitkäaikaishoidossa haittavaikutuksia esiintyy säännöllisesti.

Prednisoloni aiheuttaa lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, minkä vuoksi stressi, kuten leikkaus tai infektio, voi aiheuttaa hypotensiota, hypoglykemiaa ja jopa kuoleman, jollei steroidiannosta lisätä stressiin sopeutumiseksi.

Glukokortikoidien keskeytsoireyhtymä seuraa pitkäaikaisen steroidihoidon äkillisestä lopettamisesta.

Oireina voi esiintyä mm. kuumetta, lihas- ja nivelkipuja, voimattomuutta, pahoinvointia, kohonnutta kallonsisäistä painetta ja hypotensiota.

Prednisoni saattaa muiden kortikosteroidien tapaan aiheuttaa allergiaa ja anafylaktisen reaktion.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Tuumorilyysioireyhtymä	Kaposin sarkooma
Immuunijärjestelmä	Lisääntynyt infektioalttius, infektion oireiden peittyminen		Allergiset reaktiot	Angioedeema, keuhkoabskessi keuhkosyöpöpotilailla
Umpieritys	Elimistön oman ACTH- ja kortisolin erityksen estyminen (pitkäaikaiskäytössä), Cushingin oireyhtymän oireet, diabeteksen paheneminen/ilmaantuminen			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia, natriumin retentio	Ruokahalun lisääntyminen		Porfyrian paheneminen
Psyykkiset häiriöt		Mielialan vaihtelut, masennus, mania, psykoosit, unettomuus		
Hermosto			Dementiaoireet, kohonnut kallonsisäinen paine (<i>pseudotumor cerebri</i>)	
Silmät		Silmänpaineen kohoaminen, glaukooma, kaihi	Sentraalinen nesteinen korioretinopatia (pitkäaikaisessa käytössä)	Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
Sydän				Sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen tai paheneminen
Verisuonisto	Hypertensio	Tromboosit		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hikka	
Ruuansulatuselimistö			Mahahaava, pankreatiitti	Peptisen haavauman perforaatio ja verenvuoto
Maksa ja sappi			Maksaentsyymipitoisuuden nousu	
Iho ja ihon-	Ihon oheneminen,			Toksinen

alainen kudus	hidastunut kudovaurion paraneminen ja arpeutuminen, akne, striat, mustelmaherkkyys, ekkymoosit			epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihastrofia, osteoporoosi		Aseptinen luunekroosi, jänneruptuura	Myopatia
Munuaiset ja virtsatiet				Skleroderman munuaiskriisi*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kasvun hidastuminen lapsilla, turvotus			

* *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 %).

Kortikosteroidihoidossa voi esiintyä myös veren hyytymisherkkyiden lisääntymistä, hyperlipidemiaa ja munuaiskiviä. Se saattaa heikentää siemennesteen laatua ja voi aiheuttaa amenorreaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Prednisonin akuutti massiivinen yliannostus on epätodennäköinen. Huomattavan suuria kerta-annoksia kestitään vakavista haitoista. Suun kautta tapahtuneen yliannostuksen hoito on supportiivinen, tarvittaessa voi antaa lääkehiiltä ja tehdä mahanhuuhtelun.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemisesti käytettävät kortikosteroidit, glukokortikoidit, ATC-koodi: H02AB07.

Prednisoni on prednisolonin aihiolääke. Prednisoloni vaikuttaa muiden glukokortikosteroidien tapaan sitoutumalla soluliman steroidireseptoreihin. Muodostunut steroidireseptorikompleksi siirtyy tumaan, jossa se sitoutuu DNA:han ja säätelee tällä tavoin monien geenien transkriptioita ja edelleen proteiinisynteesiä. Sen vaikutuksia välittää muun muassa lisääntynyt lipokortiinisynteesi.

Glukokortikoidit vaikuttavat katabolisesti erityisesti lihaskudoksessa. Ne vähentävät lymfokiinien ja eikosanoidien tuotantoa, pienentävät imukudoksen määrää ja vaikuttavat immuunivastetta

heikentävästi ja anti-inflammatorisesti tulehduksen syystä riippumatta. Ne myös vähentävät fibroblastien aktiivisuutta ja arvenmuodostusta. Glukokortikoidit vähentävät kortikotropiinin eritystä ja lamaavat aivolisäke-lisämunuaisakselia. Prednisolonilla on vähäinen mineralokortikoidivaikutus.

Painoyksikköä kohti prednisonin glukokortikoidivaikutus on noin neljä kertaa niin voimakas kuin hydrokortisonin. Prednisonin 50 mg:n kerta-annoksen jälkeen kortikotropiinin erityks estyy noin 1,5 vuorokaudeksi.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta otetun prednisonin biologinen hyötyosuus on 70–80 %. Prednisonin huippupitoisuus saavutetaan 1–2 tunnissa suun kautta annostelusta. Ruoka hidastaa, muttei vähennä imeytymistä. Prednisoni metaboloidaan biologisesti aktiiviseksi prednisoloniksi, bioaktivaation puoliintumisaika on noin 60 minuuttia.

Plasman prednisolonista on pitoisuudesta riippuen vapaana 5–30 %. Prednisolonin jakaantumistilavuus on 0,5–1,5 litraa/kg. Prednisoloni metaboloituu inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Sen puoliintumisaika on keskimäärin 3,5 tuntia ja anti-inflammatorisen vaikutuksen puoliintumisaika on 18–36 tuntia. Virtsaan prednisonista erittyy muuttumattomana 3 % ja prednisolonista 25 %. Prednisoloni läpäisee istukan ja erittyy vähäisessä määrin rintamaitoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kortikosteroidit ovat aiheuttaneet eläinkokeissa huuli- ja suulakihalkioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Liivate
Perunatarkkelys
Talkki
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Prednison 5 mg tabletti: 3 vuotta
Prednison 40 mg tabletti: 2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki; 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg tabletti: 9698
40 mg tabletti: 9699

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. kesäkuuta 1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. marraskuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prednison 5 mg tabletter
Prednison 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg eller 40 mg prednison.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

5 mg tablett: Vit eller nästan vit, rund, något konvex tablett med brytskåra, Ø ca 7 mm.

40 mg tablett: Vit eller nästan vit, rund, jämn tablett med fasade kanter och brytskåra, Ø ca 7 mm, kod ORN 42.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Ledgångsreumatism och andra bindvävssjukdomar.
- Astma.
- Allergiska sjukdomar och autoimmunsjukdomar.
- Vissa blod-, njur-, lever- och hudsjukdomar samt andra tillstånd, där systemisk glukokortikoidbehandling är lämplig.
- För behandling av leukemier, lymfom, myelom och bröstcancer i kombination med cytostatikabehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är individuell och bestäms i enlighet med sjukdomen som behandlas och dess svårighetsgrad. Startdosen är vanligtvis $\frac{1}{2}$ –1 (2) mg/kg/dygn, 5–7,5 mg/dygn vid ledgångsreumatism. När behandlingssvaret uppträder, minskas dosen gradvis, t.ex. 5–10 mg per gång med några dagars eller veckors mellanrum, beroende på sjukdomen som behandlas.

Vid långtidsbehandling ska man sträva efter den lägsta tillräckliga dosen. När dosen överskrider ca 7,5 mg/dygn ökar risken för biverkningar betydligt.

Höga doser delas upp i 2–3 doser per dag. Om patienten klarar sig med en dygnsdos, rekommenderas det att dosen tas på morgonen och vid långtidsbehandling helst varannan morgon, varvid den dämpande effekten på hypofysen till stor del undviks.

För att undvika avbrytningssyndromet av glukokortikoidbehandling ska långvarig kortikosteroidbehandling avbrytas gradvis under flera veckors tid. Dosering varannan dag minskar risken för binjurebarksinsufficiens och avbrytningssyndromet som är associerat med avslutad behandling.

Långvarig systemisk kortikosteroidbehandling orsakar binjurebarksinsufficiens som kan vara i flera månader efter avslutad behandling. Därför ska glukokortikoider ges vid behov eller Prednison-dosen ökas i stressande situationer, såsom i samband med skada, sjukdomar och kirurgi.

4.3 Kontraindikationer

- Tuberkulos samt andra akuta och kroniska bakterie-, svamp- och virusinfektioner utan lämplig medicinering.
- Användning tillsammans med abirateron och radium-223 (Ra-223).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Prednisonbehandling kan öka förekomsten av komplikationer förknippade med flera akuta och underliggande sjukdomar och orsakar förvärring (eller utbrott) av vissa sjukdomar. Försiktighet ska därför iakttas hos patienter med känd diabetes, sår i magen eller tolvfingertarmen, osteoporos, psykos eller svårt affektivt syndrom eller glaukom; samt i samband med hjärtsvikt, nylig hjärtinfarkt, hypertension, epilepsi, hypotyreos, inflammatorisk tarmsjukdom och divertikulit, samt hos patienter som nyligen genomgått anastomoskirurgi.

Njur- och leverinsufficiens fördröjer clearance av prednisolon och kan förlänga dess halveringstid.

Infektioner

Kortikosteroider ökar infektionsbenägenheten och kan dölja symptom på infektion.

Vattkoppor kan vara särskilt farlig under immunbrist som kortikosteroidbehandlingen orsakar, så man ska vara särskilt försiktig gällande vattkopp- eller *herpes zoster*-smitta. Försiktighet ska även iakttas hos patienter som har haft tuberkulos på grund av risken för reaktivering av den underliggande sjukdomen.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet hos patienter som har eller misstänks av att ha en parasitinfektion, såsom *Strongyloides*-infektion (nematod). Immunsuppressionen som kortikosteroider orsakar kan hos dessa patienter leda till en *Strongyloides*-superinfektion och infektionsspridning kopplad med utbredd larvmigration. Följden kan ofta vara svår enterokolit och eventuellt dödlig, gramnegativ sepsis. Vaccin som innehåller levande, försvagade virus eller bakterier ska inte ges till patienter som behandlas med höga doser av kortikosteroider under immunbristen som orsakas av behandlingen. Administreringen av dessa vaccin ska också i allmänhet undvikas under kortikosteroidbehandling. Skyddet som andra typer av vaccin erbjuder kan vara svagare än normalt under immunbristen.

Glukokortikoidbehandling kan påverka blodkoagulationen. Vid samtidigt bruk med läkemedel som påverkar blodkoagulationen (såsom warfarin eller ASA-preparat) ska försiktighet iakttas.

Samtidigt bruk av fluorokinoloner och glukokortikoider ökar risken för senruptur, speciellt hos äldre patienter.

Skelett, muskler och bindväv

Akut myopati har rapporterats vid användning av höga kortikosteroiddoser. De flesta fallen har uppträtt hos patienter med problem relaterade till neuromuskulär transmission (t.ex. *myasthenia*

gravis) eller som får samtidig antikolinergbehandling, såsom läkemedel som dämpar neuromuskulär transmission (t.ex. pankuron). Generaliserad akut myopati kan påverka musklerna i ögonen och andningsvägarna och leda till tetrapares. Kreatinkinasvärden kan förhöjas. Efter avslutad användning av kortikosteroider kan det ta flera veckor eller år före klinisk förbättring eller tillfriskning.

En vanlig, men sällan identifierad biverkning av långvarig, högdoserad glukokortikoidbehandling är osteoporos.

Ögon

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka posterior subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (speciellt hos barn), glosögdheter eller förhöjt ögontryck, som kan leda till glaukom och möjligtvis resulterande synnervskada.

Försiktighet ska iaktas när kortikosteroider används i samband med ögats *herpes simplex*-infektion, eftersom hornhinnan kan perforeras. Förekomsten av ögats sekundära svamp- och virusinfektioner kan öka hos patienter som får glukokortikoider.

Synrubbning

Det kan rapporteras om synrubbningar i samband med användningen av systemiska eller topiska kortikosteroider. Om det förekommer dimsynsliknande symptom eller andra synrubbningar hos patienten, ska patienten hänvisas till en ögonläkare som utvärderar de eventuella orsakerna bakom symptomen. Dessa kan vara grå starr, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati, som rapporterats efter användning av systemiska eller topiska kortikosteroider.

Akut njurkris

Försiktighet ska iaktas hos patienter med sklerodermi, eftersom det har iakttagits ökad förekomst av (eventuellt dödlig) akut njurkris och hypertension samt minskad urinutsöndring när den dagliga dosen prednisolon varit minst 15 mg. Därför ska blodtrycket och njurfunktionen (s-kreatinin) kontrolleras regelbundet. Blodtrycket ska kontrolleras noga vid misstänkt njurkris.

Hjälpämnen

Innehåller 46 mg (5 mg tablett) eller 33 mg (40 mg tablett) laktos som hjälpämne. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Äldre patienter och pediatrik population

Biverkningarna av systemisk glukokortikoidbehandling kan framhävas hos äldre patienter och barn. Under uppväxten kan glukokortikoidbehandling orsaka fördröjd tillväxt, vilket ska beaktas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enzyminducerare

Fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon, rifampicin och tyreostatika ökar clearance av prednisolon och förkortar dess halveringstid.

Enzymhämmare

Hämmare av CYP3A4-enzymet (såsom ketokonazol) fördröjer metabolismen av vissa glukokortikoider.

Samtidigt bruk med CYP3A-hämmare, såsom preparat som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Användningen av denna kombination ska undvikas, om inte nyttan överväger den förhöjda risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar, varvid patienterna ska övervakas för systemiska kortikosteroidbiverkningar.

Abirateron och prednison tillsammans med Ra-223

Användning av abirateron och prednison tillsammans med Ra-223 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) på grund av den ökade risken för benfrakturer och den eventuellt ökade dödligheten som konstaterats i kliniska undersökningar hos prostatacancerpatienter med inga eller få symptom.

Det rekommenderas att Ra-223-behandlingen inte inleds på minst fem dagar efter den sista administreringen av kombinationen abirateron och prednison.

Östrogen

Östrogenpreparat och preventivpiller kan öka plasmakoncentrationen av prednisolon.

Antikoagulantia

Prednison kan försvaga effekten av antikoagulantia. Å andra sidan ökar samtidigt bruk av dessa läkemedel risken för gastrointestinala blödningar. Försiktighet ska iaktas vid samtidigt bruk med läkemedel som påverkar blodkoagulationen (såsom warfarin eller ASA-preparat).

Insulin och orala antidiabetika

Verkan av antidiabetika (även insulin) kan försvagas vid samtidigt bruk med kortikosteroider, och en dosökning kan vara motiverad.

Kolinesterashämmare

Kortikosteroider kan tillsammans med kolinesterashämmare orsaka muskelsvaghet hos *myasthenia gravis*-patienter.

Amfotericin B, diuretika och laxativa

Systemisk glukokortikoidbehandling ökar risken för hypokalemi.

Salicylater och andra NSAID-läkemedel

Samtidigt bruk av NSAID-läkemedel och glukokortikoider ökar risken för ulkus och gastrointestinal blödning.

Glukokortikoider ökar clearance av salicylater. Försiktighet ska iaktas om glukokortikoiddosen minskas efter långvarig kombinerad användning.

Fluorokinoloner

Samtidigt bruk av fluorokinoloner och glukokortikoider ökar risken för senruptur, speciellt hos äldre patienter.

Cytostatika och immunsuppressorer

Kortikosteroider har en additiv immunsuppressiv effekt vid samtidigt bruk med cytostatika och andra immunsuppressorer, vilket kan leda till en ökad förekomst av både terapeutiska effekter och biverkningar. Kortikosteroider som vanligtvis används tillsammans med antiemetika minskar på illamåendet som orsakas av cytostatika.

Takrolimushalten kan minska vid samtidigt bruk med kortikosteroider. Avslutad kortikosteroidmedicinering kan öka koncentrationen av takrolimus. Ciklosporin och prednisolon kan fördröja varandras metabolism, vilket kan påverka deras plasmakoncentrationer.

Vaccin

Glukokortikoider kan försvaga effekten av vaccin och öka risken för relaterade neurologiska komplikationer. Levande virusvaccin kan orsaka infektioner hos patienter som får prednison.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Systemisk kortikosteroidbehandling under graviditet ska övervägas noga. Prednisolon passerar placenta. Man ska dock inte avstå från tydligt inducerad behandling. Det nyfödda barnet av en moder som fått prednison under graviditeten ska övervakas för att identifiera eventuell binjureinsufficiens.

Kortikosteroidbehandling under graviditet har förknippats med fördröjd tillväxt av fostret, speciellt vid långvarig användning, och i enstaka fall med obetydande sammandragning av *ductus arteriosus*. I slutet av graviditeten kan prednisolon orsaka samma biverkningar hos fostret som långvarig behandling i allmänhet.

Kortikosteroider har orsakat harmynthet och gomspalt i djurförsök. Ökad förekomst av gomspalt har inte konstaterats hos människor.

Amning

Prednisolon utsöndras i människans bröstmjölk. Prednisolonhalten i bröstmjölk är som mest 25 % av halten i plasma. Man kan amma under behandlingen, om prednison dosen är < 20 mg per dygn. Det finns skäl att undvika amning i minst fyra timmar efter läkemedelsintaget, speciellt vid högre doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Prednison har vanligtvis ingen skadlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid långvarig behandling uppträder det humörsvängningar och psykisk instabilitet hos en del patienter, vilket kan störa prestationen i trafiken.

4.8 Biverkningar

Prednison orsakar samma biverkningar som andra glukokortikoider och har en lindrig mineralkortikoideffekt. Behandlingens längd och den använda dosen påverkar förekomsten av biverkningar. Vid långvarig behandling uppträder biverkningar regelbundet.

Prednisolon orsakar binjurebarksinsufficiens, och därför kan stress, såsom kirurgiska ingrepp eller en infektion, orsaka hypotension, hypoglykemi eller till och med död om steroiddosen inte ökas för att anpassas till stressen.

Avbrytningssyndromet av glukokortikoider följer plötsligt avbrytande av långvarig steroidbehandling. Symptom kan uppträda i form av bl.a. feber, muskel- och ledsmärtor, kraftlöshet, illamående, förhöjt intrakraniellt tryck samt hypotension.

I likhet med andra kortikosteroider kan prednison orsaka allergi och anafylaktisk reaktion.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Tumörlyssyndrom	Kaposi sarkom
Immunsystemet	Ökad infektionsbenägenhet, dolda symptom på infektion		Allergiska reaktioner	Angioödem, lungabscess hos lungcancerpatienter
Endokrina systemet	Hämning av kroppens egen ACTH- och kortisolutsöndring (vid långvarigt bruk), symptom på Cushings syndrom, förvärrande/utbrott av diabetes			
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, natriumretention	Ökad aptit		Förvärrad porfyri
Psykiska störningar		Humörsvängningar, depression, mani, psykos, sömnlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet			Symptom på demens, förhöjt intrakraniellt tryck (<i>pseudotumor cerebri</i>)	
Ögon		Förhöjt ögontryck, glaukom, grå starr	Central serös korioretinopati (vid långvarigt bruk)	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Hjärtat				Utbrott eller försämring av hjärtsvikt
Blodkärl	Hypertension	Tromboser		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hicka	
Magtarmkanalen			Magsår, pankreatit	Perforation och blödning av peptiskt sår
Lever och gallvägar			Förhöjd koncentration av leverenzym	
Hud och subkutan vävnad	Förtunning av huden, fördröjd läkning och fibros av vävnadsskador, akne, strior, benägenhet för blåmärken, ekkymos			Toxisk epidermal nekrolys, Stevens–Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelatrofi, osteoporos		Aseptisk osteonekros, senruptur	Myopati
Njurar och urinvägar				Akut njurkris*

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Fördröjd tillväxt hos barn, svullnad			
---	--------------------------------------	--	--	--

** Akut njurkris*

Incidensen av akut njurkris varierar inom patienternas delgrupper. Den största risken har rapporterats hos patienter med diffus sklerodermi. Den minsta risken har rapporterats hos patienter med begränsad sklerodermi (2 %) och barnsklerodermi (1 %).

Vid kortikosteroidbehandling kan det också förekomma ökad koagulationsbenägenhet, hyperlipidemi och njurstenar. Kortikosteroidbehandlingen kan försämra kvaliteten av sperma och orsaka amenorré.

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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut, massiv överdosering av prednison är osannolik. Betydligt höga engångsdoser tolereras utan allvarliga skador. Behandlingen av en oral överdosering är stödjande, vid behov kan man ge medicinskt kol och utföra en magsköljning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk, glukokortikoider, ATC-kod: H02AB07.

Prednison är en prekursor för prednisolon. I likhet med andra glukokortikosteroider verkar prednisolon genom att binda sig till cytoplasmans steroidreceptorer. Det bildade steroidreceptorkomplexet förflyttar sig till cellkärnan, där det binder sig till DNA och på så sätt reglerar transkriptionen av flera gener och vidare proteinsyntesen. Dess effekter förmedlas bl.a. genom ökad lipokortinsyntes.

Glukokortikoider har en katabol verkan, speciellt i muskelvävnad. De minskar på produktionen av lymfokiner och eikosanoider, minskar på mängden lymfatisk vävnad och har en dämpande effekt på immunsvaret samt en antiinflammatorisk effekt, oberoende av orsaken till inflammationen. De minskar också på aktiviteten av fibroblaster och ärrbildning. Glukokortikoider minskar på utsöndringen av kortikotropin och dämpar hypofys-binjureaxeln. Prednisolon har en lindrig mineralkortikoideffekt.

Glukokortikoideffekten av prednison är ca fyrfaldig jämfört med effekten av hydrokortison per viktenhet. Efter en 50 mg engångsdos av prednison hämmas utsöndringen av kortikotropin i ca 1,5 dygn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten av oralt prednison är 70–80 %. Den maximala koncentrationen av prednison uppnås på 1–2 timmar vid oral administrering. Föda fördröjer, men minskar inte absorptionen. Prednison metaboliseras till biologiskt aktivt prednisolon. Halveringstiden av bioaktivering är ca 60 minuter.

Beroende på plasmakoncentrationen av prednisolon är 5–30 % av prednisolonet fritt, och dess distributionsvolym är 0,5–1,5 liter/kg. Prednisolon metaboliseras till inaktiva metaboliter. Dess halveringstid är i genomsnitt 3,5 timmar och halveringstiden av den antiinflammatoriska effekten är 18–36 timmar. Av prednisonet utsöndras 3 % och av prednisolonet 25 % oförändrat i urinen. Prednisolon passerar placenta och utsöndras i små mängder i bröstmjolk.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurförsök har kortikosteroider orsakat harmynthet och gomspalt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Gelatin
Potatisstärkelse
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Prednison 5 mg tablett: 3 år
Prednison 40 mg tablett: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk, HDPE-skruvlock; 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1

FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg tablett: 9698
40 mg tablett: 9699

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 juni 1988
Datum för den senaste förnyelsen: 21 november 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.9.2020