

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prednisolon Alternova 2,5 mg, 5 mg og 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Prednisolon 2,5 mg, 5 mg og 20 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Prednisolon Alternova 2,5 mg tabletter inneholder 39,5 mg laktose per tablett.

Prednisolon Alternova 5 mg tabletter inneholder 79 mg laktose per tablett.

Prednisolon Alternova 20 mg tabletter inneholder 98,7 mg laktose per tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Prednisolon Alternova 2,5 mg tabletter: Hvite, runde, 6 mm, flate tabletter med delestrek på den ene siden. Tabletten kan deles i like doser.

Prednisolon Alternova 5 mg tabletter: Hvite, runde, 8 mm, flate tabletter med delestrek på den ene siden. Tabletten kan deles i like doser.

Prednisolon Alternova 20 mg tabletter: Hvite, runde, 8 mm, bikonvekse tabletter med delestrek på den ene siden. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alvorlige lidelser der først og fremst antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt tilsiktes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen er individuell. Initialt til voksne: 5-100 mg eller mer om nødvendig. Gradvis reduksjon til laveste vedlikeholdsdose (se pkt. 4.4).

Ved substitusjonsbehandling med steroider bør det tilstrebes minst mulig hemning av ACTH-sekresjon. Døgndosen bør derfor, hvis mulig, gis som enkeltdose om morgenen. Døgndoser under 7,5-10 mg gitt som morgendose, vil hos de fleste ikke gi alvorlige forstyrrelse av binyrebarkfunksjonen. Ved behov for oppdelte dagsdoser, bør største dose gis om morgenen. For enkelte sykdommer kan vedlikeholdsbehandling skje ved at det gis dobbel steroiddose hver annen morgen.

4.3 Kontraindikasjoner

Prednisolon er kontraindisert hos:

- pasienter som er overfølsomme overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp pkt. 6.1.
- pasienter med systemiske soppinfeksjoner
- pasienter som nylig har blitt vaksinert med levende eller svekkede virus eller bakterier (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bortsett fra som erstatningsterapi er bruk av kortikosteroider ikke kurativ, men palliativ på grunn av

deres antiinflammatoriske og immunosuppressive effekter. Lengre behandlingskurer er forbundet med økt forekomst av uønskede effekter som avhenger av dose og varighet av behandlingen.

Pasienter som får langtidsbehandling med systemiske kortikosteroider bør observeres for suppresjon av hypotalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen (binyreinsuffisiens), Cushings syndrom, hyperglykemi og glukosuri (se pkt. 4.8).

Langtidsbehandling bør trappes ned langsomt for å unngå seponeringssyndrom (se pkt. 4.8). Binyrebarksvekkelse kan vedvare i flere måneder etter seponering av kortikosteroider og erstatningsbehandling kan være nødvendig i perioder med stress (kirurgi, sykdom). Risiko for binyrebarksvikt kan reduseres ved behandling annenhver dag i stedet for daglige doser.

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet ved kjent eller mistenkt infeksjon. Når kortikosteroider gis i høyere doser enn det som kreves for erstatningsterapi kan mottakeligheten for infeksjon øke, eksisterende infeksjon kan forverres og latent infeksjon kan aktiveres (se pkt. 4.8). Dette skyldes de antiinflammatoriske og immunosuppressive effektene til kortikosteroidene. Den antiinflammatoriske effekten kan føre til at symptomene maskeres inntil infeksjonen er blitt alvorlig. Dersom nye infeksjoner oppstår under behandling bør en være spesielt oppmerksom på at det kan være vanskelig å lokalisere denne infeksjonen.

Kortikosteroider kan øke risikoen for aktivering av latent tuberkulose. Pasienter med latent tuberkulose skal følges nøye for reaktivering av tuberkulose, og dersom langtidsbehandling med kortikosteroider er indisert kan kjemoterapi mot tuberkulose være nødvendig. Bruk ved aktiv tuberkulose bør begrenses til akutte, kraftig utbredte tilstander der det gis sammen med spesifikk tuberkulosebehandling.

Systemisk behandling med kortikosteroider kan gi økt risiko for alvorlige eller fatale infeksjoner hos personer som utsettes for virusinfeksjoner som vannkopper eller meslinger. Pasienter som får kortikosteroider bør derfor unngå eksponering for virusinfeksjoner og umiddelbart kontakte lege dersom de har blitt eksponert.

Prednisolon øker glukoneogenesen. Omtrent 1 av 5 av pasienter som behandles med høye doser steroider vil utvikle benign steroid diabetes med lav følsomhet for insulin og lavt glukosenivå i nyrene. Dette er reversibelt når behandlingen seponeres. Når kortikosteroider gis til pasienter med kjent diabetes kan det føre til redusert kontroll av diabetes og behov for justering av insulindosen (se pkt. 4.8).

Kronisk behandling med prednisolon påvirker metabolismen av kalsium og fosfat og øker risikoen for osteoporose. Prednisolon fører til for lavt nivå av kalsium og fosfat, noe som påvirker vitamin D- nivået, og som gir en doseavhengig reduksjon i serumosteokalsin (et beinmatriksprotein som korrelerer med beindannelse). Administrering av kalsium og vitamin D3 kan hindre beintap induisert av kortikosteroider.

Psykiatriske bivirkninger kan opptre ved behandling med kortikosteroider, varierende fra eufori, insomni, humørsvingninger, personlighetsforandringer, alvorlig depresjon eller symptomer på psykose (se pkt. 4.8). I tillegg kan emosjonell ustabilitet eller psykotiske tendenser forverres ved bruk av kortikosteroider. Disse kan oppstå i startfasen av behandlingen og under dosejusteringer. Symptomer vil typisk kunne oppstå i løpet av noen dager eller uker etter behandlingsstart. De fleste symptomene vil forsvinne ved dosereduksjon eller seponering, men spesifikk behandling kan være nødvendig. Psykiatriske effekter med ukjent frekvens er rapportert ved seponering av kortikosteroider. Pasienter og/eller deres omsorgspersoner bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom psykiatriske symptomer forekommer hos pasienten, spesielt ved mistanke om depresjon eller selvmordstanker.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne

sykdommer som sentral serøs korioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Nyrekrise ved sklerodermi

Hos pasienter med systemisk sklerose (sklerodermi) må det utvises forsiktighet når prednisolon gis i daglige doser på 15 mg eller mer. Det er observert en økt forekomst av nyrekrise med hypertensjon og redusert vannlating, som kan være fatal. Blodtrykk og nyrefunksjon (s-kreatinin) må derfor kontrolleres rutinemessig. Om nyrekrise mistenkes må blodtrykket følges opp nøye.

Prednisolon bør brukes med forsiktighet ved:

- Cushings syndrom
- magesår
- psykoser
- herpes simplex i øyet
- nyre- og hjerteinsuffisiens
- osteoporose
- ulcerøs kolitt
- tromboflebitt
- forekomst av lymfekreft da tumorlysesyndrom er rapportert etter administrering av glukokortikoider (se pkt. 4.8)
- leversykdom
- myasthenia gravis siden myopati kan forverres
- latent epilepsi
- hyperparatyreoidisme, siden prednisolon kan gjøre sykdommen manifest

Prednisolon kan endre koagulasjonstiden.

Prednisolon Alternova 2,5 mg, 5 mg og 20 mg tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av sine mangesidige effekter kan steroider gi tilsvarende mange interaksjoner, ikke minst ved annen samtidig hormonell behandling.

Vaksiner

Vaksiner som inneholder levende eller svekkede virus/bakterier skal ikke gis til pasienter som får høydose prednisolon. På grunn av den immunosuppressive effekten øker risikoen for generell infeksjon hos pasienter som vaksineres med levende eller svekkede virus. Det anbefales å fullføre vaksinasjon med levende vaksiner i god tid før den immunosuppressive behandling startes. Ved bruk av inaktiverede vaksiner er det en risiko for redusert respons på vaksinen (se pkt. 4.3).

Johannesurt

Johannesurt kan øke metabolismen av prednisolon via CYP3A4 og samtidig behandling bør unngås.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler

Kombinasjonsbehandling med kortikosteroider og ikke-steroid antiinflammatoriske midler, øker risikoen for gastrointestinale komplikasjoner, væske- og elektrolyttforstyrrelser og blodtrykksøkning.

Antihypertensiva

Prednisolon kan redusere effekten av antihypertensiv behandling.

Barbiturater

Fenobarbital er en CYP3A4-inducer som kan øke metabolismen og gi nedsatt effekt av prednisolon. Dosebehovet av prednisolon vil anslagsvis være 2-3 ganger høyere i kombinasjon med fenobarbital. Siden interaksjonsgraden varierer bør klinisk effekt følges nøye, og pasienten bør observeres for tegn på bivirkninger.

Hydantoinderivater (f.eks. fenytoin)

Fenytoin øker metabolismen av prednisolon via CYP3A4 og kan gi nedsatt effekt av prednisolon. Dosebehovet av prednisolon vil anslagsvis være 1,5-2 ganger høyere i kombinasjon med fenytoin. Siden interaksjonsgraden varierer bør klinisk effekt følges nøye, og pasienten bør observeres for tegn på bivirkninger.

Karbamazepin

Karbamazepin øker metabolismen av prednisolon via CYP3A4 og kan gi nedsatt effekt av prednisolon. Dosebehovet av prednisolon vil anslagsvis være 1,5-2 ganger høyere i kombinasjon med karbamazepin.

Rifampicin

Rifampicin øker metabolismen av prednisolon via CYP3A4 og kan gi nedsatt effekt av prednisolon. Dosebehovet av prednisolon vil anslagsvis være 2-3 ganger høyere i kombinasjon med rifampicin.

Antidiabetika

Kortikosteroider øker blodsukkernivået og behovet for antidiabetika, som kan medføre forverrelse av diabetes. Blodsukkernivået bør følges og dosen antidiabetika økes ved behov.

Cyklofosfamid

Initial nedsatt, senere økt (toksisk) effekt av cyklofosfamid.

Warfarin

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som bruker perorale antikoagulantia (som warfarin), spesielt ved bruk av høye doser. INR bør overvåkes og warfarindosen tilpasses ut i fra dette.

Ketokonazol og itrakonazol

Ketokonazol og itrakonazol kan hemme metabolismen av prednisolon via CYP3A4. Dosebehovet av prednisolon vil anslagsvis være 30-50 % lavere ved samtidig behandling med ketokonazol eller itrakonazol. Siden interaksjonsgraden varierer bør pasienten følges nøye for tegn på bivirkninger, og prednisolondosen justeres etter dette.

Fluorokinoloner

Samtidig administrering gir additive farmakodynamiske effekter og økt risiko for seneruptur.

Prevensjonsmidler med østrogen

Østrogenholdige p-piller kan hemme metabolismen av prednisolon og øke effekten av behandlingen, og dermed øke risikoen for bivirkninger. Dosebehovet av prednisolon vil være redusert i kombinasjon med østrogenholdige p-piller og doseringen vil derfor måtte tilpasses dette.

CYP3A-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider.

Grapefruktjuice

Inntak av 1/2-1 liter grapefruktjuice kan hemme nedbrytningen av kortikosteroider, og økt mineralkortikoid effekt er påvist hos mennesker.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Kortikosteroider er teratogene i dyreforsøk. Relevans ved human bruk er ikke fullstendig avklart, men hittil er det ikke påvist økt forekomst av misdannelser etter bruk av kortikosteroider i svangerskapet. Etter langtidsbehandling har det blitt vist lav placenta og fødselsvekt, dessuten risiko for binyrebarksuppresjon hos den nyfødte. Preparatet kan bare brukes under graviditet dersom fordelene for mor og barn oppveier risikoen for barnet.

Amming

Prednisolon går over i morsmelk hos mennesker, men risiko for påvirkning av barnet synes lite sannsynlig ved terapeutiske doser. Amming frarådes imidlertid ved særlig høye doser.

Fertilitet

Kvinner: Behandling med kortikosteroider kan føre til menstruasjonsforstyrrelser og amenoré.

Menn: Langvarig kortikosteroidterapi kan hemme spermatogenesisen (reduisert produksjon, samt nedsatt motilitet av sædcellene).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt er forekomsten av forutsigbare bivirkninger, inkludert suppresjon av hypotalamus-hypofyse-binyre-aksen, avhengig av dosering, tidspunkt for administrering og varighet av behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Ved å bruke laveste effektive dose over kortest mulig tid, kan bivirkninger minimeres.

Tabellen nedenfor angir rapporterte bivirkninger med prednisolon, rangert etter følgende frekvensklassifisering: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	økt mottagelighet for infeksjon Forverring av eksisterende infeksjon, aktivering av latent infeksjon			maskering av infeksjonssymptomer
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		trombose pga. blodkoagulasjon		nedsatt antall lymfocytter og eosinofile celler, økt antall leukocytter og trombocytter
Forstyrrelser i immunsystemet				allergiske reaksjoner
Endokrine sykdommer	hemming av ACTH- og kortisol-utskillelse, Cushings			binyrebarksvikt, seponeringssyndrom, «Steroid diabetes

	syndrom, hypokalemi, vekstretardasjon hos barn, natrium-retensjon			mellitus», økt blodsukker, amenoré hos fertile kvinner økt kolesterol, triglyserider og lipoproteiner, økt appetitt og vektøkning, diabetes mellitus
Stoffskifte og ernærings-betingede sykdommer	økt glukoneogenese, katabole bivirkninger, osteoporose			
Psykiatriske lidelser		aktivering av tidligere psykiske forstyrrelser (høydose)		humørsvingninger, psykisk avhengighet, selvmordstanker, psykiske forstyrrelser (inkludert mani, vrangforestillinger, hallusinasjoner, schizofreni eller forverring av tidligere psykisk sykdom), forvirring, angst, endret personlighet, unormal oppførsel, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer			pseudotumor cerebri	manifestasjon av latent epilepsi, kognitiv svekkelse, epidural lipomatose
Øyesykdommer		glaukom, bakre katarakt		sentral serøs korioretinopati (CSCR), tåkesyn (se også pkt 4.4)
Hjerte-sykdommer				Hypertensjon, bradykardi*
Karsykdommer	hypertoni			
Gastrointestinale sykdommer				pankreatitt, perforasjoner i tykktarmen, ileitt, divertikulitt, magesår, gastrointestinal blødning
Hud- og underhuds-sykdommer	hudatrofi, nedsatt sårtilheling			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelatrofi			
Sykdommer i nyre og urinveier				nokturi, nyrestein, nyrekrise ved sklerodermi
Generelle lidelser	ødem			

og reaksjoner på administrasjonsstedet				
--	--	--	--	--

*Som følge av høye doser.

Ytterligere beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Endokrine sykdommer

- *Binyrebarksvikt (ukjent frekvens)*, som starter med hemming av hypotalamus og kulminerer med binyrebarkatrofi, forekommer ved kontinuerlig bruk av prednisolon.
- *Seponeringssyndrom (ukjent frekvens)* skyldes binyrebarksvikt og medfører hodepine, kvalme, svimmelhet, anoreksi, svakhet, emosjonell forandring, letargi og dårlig evne til å tåle stress.
- «*Steroid diabetes mellitus*» (ukjent frekvens) medfører lavfølsomhet for insulin.
- *Økt blodsukker (ukjent frekvens)* oppstår hos pasienter som har diabetes.
- *Cushings syndrom (vanlig)* medfører endret fettansamling (månefjes, økt fett rundt midjen og ryggen) og forekommer ved kontinuerlig administrering av doser over fysiologisk nivå (vanligvis > 50 mg/dag),
- *Hypokalemi (vanlig)* skyldes natriumretensjon med kaliumbytte.
- *Vekstretardasjon hos barn (vanlig)* skyldes redusert veksthormonsekresjon og redusert følsomhet ovenfor veksthormoner.
- *Diabetes mellitus (ukjent frekvens)* forekommer ved peroral lavdosebehandling.

Nevrologiske sykdommer

- *Pseudotumor cerebri (benign intrakraniell hypertensjon, sjeldne)* medfører symptomer som hodepine, uskarpt syn og synsforstyrrelser.
- *Kognitiv svekkelse (ukjent frekvens)* medfører f.eks. hukommelsestap.

Hjertesykdommer

- *Hypertensjon (ukjent frekvens)* skyldes natriumretensjon som medfører væskeretensjon.

Gastrointestinale sykdommer

- *Magesår (ukjent frekvens)* kan forekomme hos pasienter som behandles med acetylsalisylsyre eller NSAIDs.
- *Pankreatitt (ukjent frekvens)* forekommer etter langtidsbehandling med høye doser.

Sykdommer i nyre og urinveier

- *Nyrestein (ukjent frekvens)* skyldes økt utskillelse av kalsium og fosfat.
- *Nyrekrise ved sklerodermi (ukjent frekvens)* forekomsten av nyrekrise hos pasienter med sklerodermi varierer mellom de forskjellige subpopulasjonene. Den høyeste risikoen har blitt rapportert hos pasienter med diffus systemisk sklerose. Den laveste risikoen har blitt rapportert hos pasienter med begrenset systemisk sklerose (2 %) og juvenil systemisk sklerose (1 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er liten risiko for akutt toksisitet etter overdosering med kortikosteroider.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kortikosteroider til systemisk bruk, glukokortikoid. ATC-kode: H02A B06

Virkningsmekanisme

Syntetisk glukokortikoid med antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt. Prednisolon og prednison har hhv. 5 og 4 ganger sterkere antiinflammatorisk effekt enn hydrokortison. Den mineralkortikoide (saltretinerende) effekt er noe mindre enn hydrokortisonets.

Stimulerer sannsynligvis transkripsjonen, dvs. dannelsen av mRNA kodet av DNA. Påvirker dannelsen av cellefunksjonsregulerende proteiner med resulterende katabolsk effekt i knokler, brusk, muskel, hud, lymfe, fett og bindevev, anabolsk effekt i lever.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Nesten fullstendig.

Proteinbinding

Ca. 90 %.

Halveringstid

Prednisolon ca. 3 timer.

Utskillelse

I urinen som frie og konjugerte metabolitter. Ca. 20 % utskilles som ukonjugert prednisolon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kortikosteroider er teratogene i en rekke dyrearter. Det er blant annet rapportert om misdannelser i skjelett, ganespalte, samt kraniedeforvasjoner. Så langt er det imidlertid ikke holdepunkter for at kortikosteroider er teratogene ved human bruk.

Tilstrekkelige data mangler for å bedømme om prednisolon har mutagene eller karsinogene egenskaper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Magnesiumstearat
Gelatin
Talkum
Laktosemonohydrat
Potetstivelse

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

5 mg: Oppbevares ved høyst 25 °C.

2,5 mg og 20 mg: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettboks (plast).

Pakningsstørrelse:

2,5 mg: 100 stk.

5 mg: 50, 100 stk.

20 mg: 25, 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alternova A/S

Lodshusvej 11

4230 Skælskør

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg: 12-8940

5 mg: 12-8941

20 mg: 12-8942

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

04.06.2014

10. OPPDATERINGSDATO

12.05.2021