

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sterosol 10 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur inneholder 10 mg prednisolon (som prednisolonnatriumfosfat)

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

1 ml oppløsning inneholder 2 mg natriummetylparahydroksybenzoat (E219), 0,22 mg natriumpropylparahydroksybenzoat (E217) og 3 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar, fargeløs til gulaktig oppløsning med en karakteristisk lukt av appelsin.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Sterosol er indisert til voksne og barn for behandling av tilstander der de antiinflammatoriske og immunsuppressive effektene av prednisolon er ønsket.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen må tilpasses den enkelte pasient og vil avhenge av sykdommen, alvorlighetsgrad og den oppnådde kliniske responsen. Den laveste dosen som gir tilfredsstillende effekt skal brukes. Når det er mulig å redusere dosen må det gjøres trinnvis. Seponering må alltid vurderes avhengig av indikasjonen og sykdomsaktiviteten. Ved langvarig behandling kan det være nødvendig å øke dosen midlertidig i perioder med stress eller forverring av sykdom.

Voksne

Avhengig av sykdom og alvorlighetsgrad vil den daglige dosen ofte ligge mellom 5 og 100 mg. Hvis mulig bør dosen gis om morgenen. Gradvis reduksjon til laveste vedlikeholdsdose (se pkt. 4.4).

Etter langvarig behandling med prednisolon (for voksne typisk tre uker eller lengre) må brå seponering unngås for ikke å få tilbakefall av sykdom. Ved en daglig dose som tilsvarer 7,5 mg prednisolon, må behandlingen trappes ned langsomt og kontrollert for at hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen skal kunne gjenopprettes (se pkt. 4.4). Gradvis seponering bør også vurderes etter korttidsbehandling når høye doser er gitt eller hos pasienter med risikofaktorer for binyrebarksvikt.

Barn

Avhengig av sykdom og alvorlighetsgrad vil den daglige dosen ofte ligge mellom 0,25 og 1 mg/kg/døgn; maksdoser vanligvis 40-60 mg/døgn. Hvis mulig bør dosen gis om morgenen.

Hos barn forårsaker kortikosteroider vekstretardasjon. Behandlingen bør derfor begrenses til lavest mulig dose over kortest mulig tid. Ved behandlingsvarighet i mer enn 14 dager, bør en nedtrappingsplan vurderes.

Vedlikeholdsdose hos barn bør gradvis reduseres til den laveste dosen som gir tilfredsstillende sykdomskontroll og et minimum av bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. En oral doseringssprøyte på 5 ml (med 0.25 ml graderinger) og en flaskeadapter følger med pakningen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Bruk hos pasienter med magesår, aktiv tuberkulose, akutt psykose, akutt bakteriell eller viral infeksjon (inkludert vannkopper og helvetesild) unntatt hvis spesifikk behandling mot infeksjonen er igangsatt.

Vaksinering med levende virus og bruk hos pasienter som nylig har blitt vaksinert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Svekket binyrebarkfunksjon og seponeringssymptomer

Svekket binyrebarkfunksjon utvikles ved langvarig behandling og kan vedvare i flere år etter seponering. Seponering må ikke skje brått hos pasienter som har fått mer enn fysiologisk dose av systemiske kortikosteroider (ca. 7,5 mg prednisolon eller tilsvarende) i mer enn tre uker. Seponering av kortikosteroider etter langvarig behandling må derfor skje gradvis for å unngå akutt binyrebarksvikt. Nedtrapping av behandling må skje gradvis over uker eller måneder. Det må tas hensyn til dosering og varighet av behandlingen. For rask nedtrapping av kortikosteroiddosen etter langvarig behandling kan føre til akutt binyrebarksvikt, hypotensjon og død. «Seponeringssyndrom» kan forekomme og inkluderer feber, myalgi, artralgi, rhinitt, konjunktivitt, smertefulle og kløende knuter i huden, samt vekttap. I noen tilfeller kan seponeringssymptomer innebære eller ligne et klinisk tilbakefall av sykdommen som pasienten har blitt behandlet for. Andre symptomer som kan oppstå under seponering eller endring i kortikosteroidbehandlingen, kan være godartet intrakraniell hypertensjon med hodepine og oppkast, og papilleødem forårsaket av hjerneødem. Latent rhinitt og eksem kan fremtre.

Hvordan dosereduksjon skal gjennomføres, avhenger sterkt av sannsynlighet for tilbakefall av sykdommen når systemiske kortikosteroider nedtrappes. Klinisk vurdering av sykdommens aktivitet kan være nødvendig under seponering. Hvis det er lite sannsynlig med tilbakefall av sykdommen under seponering av systemiske kortikosteroider, men det er usikkerhet om mulig binyrebarkinsuffisiens, kan dosen av systemiske kortikosteroider reduseres raskt til fysiologiske doser. Når en daglig dose som tilsvarer 7,5 mg prednisolon er nådd, bør dosereduksjonen gå langsommere slik at hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen kan gjenopprettes.

Brå seponering av systemisk behandling med kortikosteroider som har pågått maksimalt 3 uker kan utføres, dersom det er lite sannsynlig med tilbakefall av sykdommen. Gradvis seponering av systemisk behandling med kortikosteroider er hensiktsmessig selv om behandlingens lengde er mindre enn 3 uker hvis noe av følgende gjelder:

- Pasienter som har hatt gjentatte behandlinger med systemiske kortikosteroider, spesielt hvis behandlingens lengde har vært lenger enn 3 uker.
- Når en kortvarig behandling er forskrevet innen et år etter avsluttet langtidsbehandling.
- Pasienter som kan ha andre årsaker til svekket binyrebarkfunksjon enn eksogen behandling med kortikosteroider.
- Pasienter som får behandling med doser av systemiske kortikosteroider som er høyere enn 40 mg daglig av prednisolon eller ekvivalent.
- Pasienter som tar dosen fast om kvelden.

Ved langvarig behandling kan ny sykdom, traume eller kirurgiske prosedyrer kreve en midlertidig økning i dosen. Hvis kortikosteroider har blitt seponert etter langvarig behandling, kan den midlertidig restartes.

Ved å bruke den lavest mulige effektive dose over kortest mulig tid, og ved å administrere den daglige dosen som en enkelt morgendose, eller hvis mulig som en enkelt morgendose annenhver dag, kan suppresjon av hypotalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen og andre uønskede bivirkninger minimeres. Det er nødvendig med regelmessig gjennomgang av pasientens behandling for å titrere riktig dose mot sykdomsaktivitet (se pkt 4.2).

Økt mottakelighet for infeksjoner, inkludert risiko for vannkopper eller tuberkulose og risiko assosiert med bruk av levende vaksiner.

Suppresjon av inflammatorisk respons og immunfunksjonen gir økt mottakelighet for infeksjoner og kan øke infeksjonenes alvorlighetsgrad. Resulterende opportunistiske infeksjoner kan være dødelige. Det kliniske bildet er ofte atypisk, og alvorlige infeksjoner som sepsis og tuberkulose kan maskeres og være langtkommet før de blir oppdaget.

Vannkopper er spesielt bekymringsfullt siden denne vanligvis milde sykdommen kan være dødelig hos pasienter med immunsuppresjon. Pasienter uten bekreftet historie med vannkopper bør rådes til å unngå nærkontakt med vannkopper eller helvetesild og kontakte lege ved eksponering. Hvis pasienten er et barn, må foreldre informeres om disse rådene. Passiv immunisering med varicella- zoster immunoglobulin (VZIG) er nødvendig hos eksponerte, ikke-immune pasienter som får systemisk kortikosteroider eller pasienter som har brukt kortikosteroider i de siste 3 månedene. VZIG må gis innen 10 dager etter eksponering for vannkopper. Hvis vannkopper er bekreftet, kreves akutt behandling av spesialist.

Kortikosteroider bør ikke seponeres, og det kan være nødvendig å øke dosen.

Pasienter må rådes til å være spesielt forsiktige for å unngå eksponering for meslinger og må søke råd umiddelbart ved eksponering. Profylakse med intramuskulært normalt immunoglobulin kan være nødvendig.

Levende vaksiner skal ikke gis til personer med nedsatt immunrespons forårsaket av høye doser kortikosteroider. Antistoffresponsen mot andre vaksiner kan være redusert.

Kortikosteroider må gis ved forsiktighet til pasienter som har hatt tuberkulose eller ved karakteristiske funn av tuberkulose på røntgen.

Immunsuppresjon og risiko for kreft

Kronisk immunsuppresjon (f.eks. ved organtransplantasjon) har vært forbundet med økt risiko for malignitet.

Kaposi sarkom er rapportert å forekomme hos pasienter som får behandling med kortikosteroider. Seponering av kortikosteroider kan gi klinisk remisjon.

Psykiatriske bivirkninger som kan være alvorlige, spesielt hos pasienter med en historie med affektiv lidelse

Psykiatriske og adferdsmessige problemer kan forekomme. Pasienter og/eller omsorgspersoner bør advares om at potensielt alvorlige psykiatriske bivirkninger kan forekomme med systemiske kortikosteroider (se pkt. 4.8). Symptomene oppstår vanligvis i løpet av få dager eller uker etter behandlingsstart. Risikoen kan være høyere ved høye doser/systemisk eksponering (se også pkt. 4.5 farmakokinetiske interaksjoner som kan øke risikoen for bivirkninger) selv om dosenivåene ikke kan forutsi utbrudd, type, alvorlighetsgrad eller varighet av reaksjoner. De fleste symptomene vil forsvinne etter enten dosereduksjon eller seponering, selv om spesifikk behandling kan være nødvendig. Pasienter/omsorgspersoner bør også være oppmerksomme på mulige psykiatriske forstyrrelser som kan oppstå enten under eller rett etter dosereduksjon/seponering av systemiske

steroider, selv om slike reaksjoner er sjeldent rapportert. Pasienter/omsorgspersoner bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp ved utvikling av psykologiske symptomer som er bekymringsfulle, spesielt ved mistanke om depresjon eller selvmordstanker.

Spesiell forsiktighet bør utvises ved vurdering av bruk av systemiske kortikosteroider hos pasienter med eksisterende eller historie med alvorlig affektiv lidelse hos seg selv eller hos førstegradsslektninger. Det inkluderer depressiv eller manisk-depressiv sykdom og tidligere steroid psykose.

Endokrine og metabolske endringer

De viktigste endokrine og metabolske endringene som oppstår ved bruk av høyere doser av prednisolon (vanligvis mer enn 7,5 mg daglig hos voksne) ved langtidsbehandling er:

- måneansikt med fortynning av hud, hirsutisme, væskeretensjon og vektøkning.
- nedsatt toleranse for karbohydrater, spesielt hos pasienter med diabetes.
- osteoporose, spesielt hos postmenopausale kvinner.

Som et resultat av disse bivirkningene er hyppig monitorering nødvendig hos pasienter med følgende sykdommer:

Diabetes mellitus (eller familiehistorie med diabetes), osteoporose, (post-menopausale kvinner er spesielt utsatt), hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, (pga. muligheten for væskeretensjon), pasienter med en historie med alvorlige eller eksisterende affektive lidelser (spesielt historie med psykoser utløst av steroider), glaukom eller familiehistorie med glaukom, tidligere kortikosteroidindusert myopati, epilepsi, leversvikt, nyresvikt eller historie med magesår (se pkt. 4.8). Prednisolon er kontraindisert ved aktivt magesår (se pkt. 4.3). Nedsatt sårheling kan også forekomme.

Pediatrik populasjon

Kortikosteroider forårsaker vekstretardasjon hos barn. Kortikosteroider forårsaker doserelatert veksthemming hos spedbarn, barn og ungdom som kan være irreversibel. For å minimere suppressjon av hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen og vekstretardasjon, bør behandlingen begrenses til lavest mulig dose i kortest mulig tid, og det bør vurderes å administrere en enkeltdose annenhver dag.

Eldre

Ved behandling av eldre pasienter, spesielt ved langtidsbehandling, bør det tas hensyn til de mer alvorlige konsekvensene av de vanligste bivirkningene av kortikosteroider hos eldre, spesielt osteoporose, diabetes, hypertensjon, hypokalemi, mottakelighet for infeksjoner og fortynning av huden. Det kreves tett klinisk oppfølging for å unngå livstruende reaksjoner.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det må utvises forsiktighet når kortikosteroider gis til pasienter med nyresvikt pga. faren for væskeretensjon. Prednisolon og dets metabolitter utskilles hovedsakelig i urinen og redusert dosering kan være nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Prednisolon gjennomgår omfattende metabolisme i leveren, og plasmanivåene er forhøyet ved leversykdom. Redusert dosering kan være nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

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.

Sterosol inneholder natriummetylparahydroksybenzoat og natriumpropylparahydroksybenzoat som kan gi allergiske reaksjoner (muligens forsinkede). Inneholder også 3 mg natrium pr 1 ml mikstur, oppløsning (10 mg prednisolon) og bør tas i betraktning hos pasienter på natriumkontrollert diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Økt effekt av prednisolon

Ciklosporin øker plasmakonsentrasjonen av prednisolon. En tilsvarende økning av plasmakonsentrasjonen av prednisolon kan også forekomme med ritonavir.

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert kobicistatholdige legemidler, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger, og pasientene overvåkes for disse bivirkningene.

Redusert effekt av prednisolon

Den terapeutiske effekten av steroider kan reduseres av fenytoin, fenobarbital, efedrin, rifabutin, primidon, aminoglutetimid, karbamazepin og rifampicin, da de alle øker metabolismen av kortikosteroider. Mifepriston kan redusere effekten av kortikosteroider i 3-4 dager etter administrasjon.

Økt effekt av andre legemidler

Effekten av kumarine antikoagulantia, inkludert warfarin, kan forsterkes ved samtidig behandling med kortikosteroider. INR eller protrombintid må overvåkes nøye for å unngå spontane blødninger. Dosen av samtidig administrerte antikoagulantia må kanskje endres (vanligvis reduseres).

Farmakodynamisk interaksjon

Økt effekt av prednisolon

Østrogener og andre perorale prevensjonsmidler kan potencere effekten av glukokortikoider, og dosejustering kan være nødvendig hvis østrogen legges til eller seponeres fra et stabilt doseringsregime.

Økt effekt av annen behandling

Behandling med acetylsalisylsyre og ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) sammen med kortikosteroider, øker risikoen for gastrointestinale blødninger og ulcerasjon.

De hypokalemiske effektene av acetazolamid, loop-diuretika som furosemid, tiaziddiuretika som bendroflumetiazid og carbenoxolon, teofyllin og amfotericin forsterkes av kortikosteroider. Kortikosteroider bør ikke gis samtidig med amfotericin, med mindre det er nødvendig for å kontrollere infeksjon.

Risikoen for hypokalemi øker også hvis høye doser av kortikosteroider gis sammen med høye doser av bambuterol, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol og terbutalin. Toksisiteten til hjerteglykosider øker hvis hypokalemi oppstår ved behandling med kortikosteroider. Samtidig bruk av metotreksat kan øke risikoen for hematologisk toksisitet.

Fluorokinoloner: samtidig administrering gir additive farmakodynamiske effekter og økt risiko for seneruptur.

Redusert effekt av andre legemidler

De ønskede effektene av hypoglykemiske legemidler (inkludert insulin), antihypertensiva og diuretika antagoniseres av kortikosteroider.

Den vekstfremmende effekten av somatotropin kan hemmes av samtidig bruk av kortikosteroider. Steroider kan redusere effekten av antikolinesteraser ved myasthenia gravis og kontrastmidler brukt ved kolecystografi.

Kortikosteroider øker clearance av salisylater i nyrene. Ved seponering av steroider kan det være risiko for salisylattoksisitet.

Effekt på levende og inaktiverede virusvaksiner

Prednisolon, spesielt i immunsuppressive doser, reduserer responsen på virusinfeksjoner. Levende vaksiner kan i noen situasjoner, forårsake alvorlige eller dødelige infeksjoner hos immunsupprimerte

pasienter pga. omfattende replikasjon av vaksinstammen. Levende virusvaksiner skal ikke administreres til pasienter som får immunsuppressive doser av kortikosteroider (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hvis inaktiverte vaksiner administreres til pasienter som behandles med prednisolon, kan det hende at forventet antistoffrespons i serum ikke oppnås (se pkt. 4.4).

Bruk sammen med neuromuskulære blokkere

Samtidig langvarig bruk av prednisolon og ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere øker risikoen for myopati.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Kortikosteroider er teratogene i dyreforsøk (se pkt. 5.3). 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 ved særlig høye doser.

Fertilitet

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke undersøkt om Sterosol påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Siden psykiatriske og atferdsmessige problemer kan oppstå, spesielt ved høye doser, bør pasienter rådes til å unngå å kjøre bil eller bruke farlige maskiner til de har fastslått at evnen ikke påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger i tabellen er gruppert etter MedDRA-database for organklasser og er delt inn etter frekvens, rangert etter følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Bruk av kortikosteroider vil resultere i visse bivirkninger. Alvorlighetsgrad og betydning vil variere med dose og behandlingstid og av type kortikosteroid. Mens noen bivirkninger er vanlige og andre er sjeldne, er frekvensen av mange bivirkninger umulig å klassifisere og er oppført som ikke kjent.

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Økt følsomhet for og alvorlighetsgrad av infeksjoner med undertrykkelse av kliniske symptomer og tegn, opportunistiske infeksjoner, tilbakefall av latent tuberkulose (se pkt. 4.4).	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster	Kaposi sarkom har vært rapportert hos pasienter som blir behandlet med kortikosteroider. Seponering kan gi klinisk	Ikke kjent

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
(inkludert cyster og polypper)	remisjon av sykdommen.	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nedsatt antall lymfocytter og redusert immunrespons, økning i blodkoagulasjonen. Leukocytose.	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet inkludert anafylaksi har vært rapportert.	Ikke kjent
Endokrine sykdommer	Hemming av hypofysefunksjonen som er dose- og tidsavhengig. Cushings syndrom; tegn på hyperkortisolisme, slik som Undertrykkelse av HPA-aksen. Nedsatt karbohydrattoleranse med økt behov for antidiabetisk behandling, manifestasjon av latent diabetes mellitus, hypokalemisk alkalose.	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer	Væskeretensjon (se pkt 4.4); forstyrrelser i elektrolyttbalansen, glukosemetabolismen, mineralmetabolismen og glukoneogenesen, diabetes mellitus.	Ikke kjent Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Et bredt spekter av psykiatriske reaksjoner, inkludert affektive lidelser som irritabilitet, eufori, depresjon og labilt humør, selvmordstanker, psykotiske reaksjoner inkludert mani, vrangforestillinger, hallusinasjoner og forverring av schizofreni, adferdsendring, angst, søvnforstyrrelser, kognitiv dysfunksjon inkludert forvirring og amnesi. Reaksjonene kan forekomme hos både voksne og barn. Hos voksne har alvorlige reaksjoner en frekvens som er estimert til 5-6%.	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine. Benign intrakraniell hypertensjon. Økt intrakranielt trykk med papilleødem hos barn (idiopatisk intrakraniell hypertensjon) – vanligvis etter avsluttet behandling. Epilepsi – forverrelse av epilepsi. Epidural lipomatose.	Ikke kjent Sjeldne Sjeldne Ikke kjent Ikke kjent
Øyesykdommer	Glaukom, papilleødem, posterior subkapsulær katarakt, sentral serøs korioretinopati, eksoftalmus, fortynning av kornea eller sklera, forverring av virus- eller soppsykdommer på øyet.	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Myokardruptur etter nylig hjerteinfarkt. Kongestiv hjertesvikt (hos mottakelige pasienter). Bradykardi (som følge av høye doser).	Ikke kjent
Karsykdommer	Hypertensjon Tromboembolisme Kontusjon (blåmerker).	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hikke	Ikke kjent

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Magesår eller forverring av magesår, med perforasjon og blødning. Dyspepsi, kvalme, oppkast, abdominal distensjon, magesmerter, diare, øsofagale ulcerasjoner, candida-infeksjon, akutt pankreatitt.	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Hudatrofi, strekkmerker, akne, telangiektasi, hyperhidrose, utslett, kløe, urtikaria, hirsutisme	Ikke kjent
Sykdom i muskler, bindevev og skjelett	Osteoporose, aseptisk osteonekrose (særlig i lårbenshodet), vertebrale frakturer og frakturer i lange rørknokler Myopati og myalgi. Vekstretardasjon i spedbarnsalder, barndom og ungdom. Seneruptur.	Ikke kjent
Sykdom i nyrer og urinveier	Nyrekrise ved sklerodermi**	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Uregelmessig menstruasjon, amenoré.	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Nedsatt sårtilheling og malaise. Seponeringssymptomer.	Ikke kjent
Undersøkelser	Negativ nitrogenbalanse vektøkning, hypokalemi	Ikke kjent

Psykologiske effekter er rapportert ved seponering av kortikosteroider. Hyppigheten er ikke kjent.

Hypersensitivitet, inkludert anafylaksi, har blitt rapportert etter langvarig systemisk bruk av kortikosteroider.

Hos pasienter med leversvikt kan nivået av kortikosteroider i blodet være økt, som for andre legemidler som metaboliseres via leveren.

*Aseptisk osteonekrose, (spesielt i lårbenshodet), kan oppstå etter langvarig behandling med kortikosteroider eller gjentatte korte kurer med høye doser.

**Nyrekrise ved sklerodermi

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 %).

Seponeringssymptomer

Hyppigheten er ikke kjent. For rask dosereduksjon av kortikosteroider etter langvarig behandling kan føre til akutt binyrebarksvikt, hypotensjon og død. Et «seponeringssyndrom» kan også oppstå (se pkt 4.4) som inkluderer feber, myalgi, artralgi, rhinitt, konjunktivitt, smertefulle kløende knuter i huden og vekttap.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt overdosering som krever behandling, er lite sannsynlig og kun støttende og symptomatisk behandling er indisert. I tilfelle av kronisk, forsettlig eller utilsiktet overdosering, feilbruk eller misbruk kan hyperkortisolisme oppstå. I denne situasjonen må legemidlet seponeres sakte.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kortikosteroider til systemisk bruk, glukokortikoider, ATC-kode: H02AB06

Prednisolonnatriumfosfat er et syntetisk glukokortikoid med de samme generelle egenskapene som prednisolon og andre substanser klassifisert som kortikosteroider. Prednisolon er fire ganger så potent som hydrokortison.

Prednisolon bindes irreversibelt til glukokortikoid-reseptorer i nesten alt vev slik at prednisolon kan aktivere og påvirke de fleste celler biokjemisk. Steroid/reseptorkomplekset interagerer med cellulært DNA i kjernen ved å binde seg til glukokortikoid respons elementer og modifisere gentranskripsjonen. De induserer syntese av visse gener, og dermed visse proteiner, og hemmer syntese av andre. Ikke alle de metabolske virkningene på genene er kjent.

Hemming av gentranskripsjon for COX-2, cytokiner, celleadhesjonsmolekyler og induserbar NO-syntetase forekommer. Vitamin D3-mediert induksjon av osteocalcin-genet i osteoblaster blokkeres og collagenase-gentranskripsjon modifiseres. Disse farmakodynamiske virkningene gir opphav til de kliniske effektene der inflammasjon og immunrespons hemmes, men også til bivirkninger som endringer i glukosehomeostase samt proteolyse og lipolyse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Prednisolon absorberes lett fra magetarm-kanalen. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås innen 1-2 timer etter en oral dose. Prednisolon i plasma er hovedsakelig proteinbundet (70-90%) med binding til albumin og kortikosteroidbindende globulin. Halveringstid i plasma for prednisolon, etter en enkeltdose, er 2.5-3.5 timer.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet og clearance av total og ubundet prednisolon er konsentrasjonsavhengig, og dette mener man skyldes metning av proteinbindingen over det terapeutiske plasmakonsentrasjonsområdet.

Biotransformasjon

Prednisolon er nesten fullstendig metabolisert, hovedsakelig i lever, men metabolismeveiene er ikke fullstendig klarlagt.

Eliminasjon

Over 90% av prednisolondosen skilles ut via urin; 7-30% som fritt prednisolon mens det resterende gjenfinnes som ulike metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kortikosteroider er teratogene i en rekke dyrearter. Det er blant annet rapportert om misdannelser i skjelett, ganespalte, samt kranioformasjoner. 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 Hjelpestoffer

Natriummetylparahydroksybenzoat (E219)
Natriumpropylparahydroksybenzoat (E217)
Glyserol
Sakkarinnatrium
Dinatriumedetat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Appelsinsmak (etylbutyrat, appelsinolje, citral, propylenglykol, triacetin og etanol)
Natriumhydroksid (pH justering)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske

24 måneder

Etter åpning av flasken

3 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).
Oppbevares ved høyst 25°C etter åpning og skal brukes innen 3 måneder.
Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Farget (Ph. Eur. Type III) glassflaske inneholder 30 ml mikstur, og har barnesikker skrukork av plast. Pakningen inneholder også en 5 ml oral doseringssprøyte (med 0,25 ml graderinger) og en LDPE flaskeadapter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

24-16008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17.06.2025

10. OPPDATERINGSDATO

17.06.2025

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Direktoratet for medisinske produkter, www.dmp.no