1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prednisolon Auro 1 mg, tabletten.
Prednisolon Auro 5 mg, tabletten.
Prednisolon Auro 10 mg, tabletten.
Prednisolon Auro 20 mg, tabletten.
Prednisolon Auro 50 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Prednisolon Auro 1 mg:
Elke tablet bevat 1 mg prednisolon.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 52,100 mg lactosemonohydraat.

Prednisolon Auro 5 mg:
Elke tablet bevat 5 mg prednisolon.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 48,100 mg lactosemonohydraat.

Prednisolon Auro 10 mg:
Elke tablet bevat 10 mg prednisolon.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 43,100 mg lactosemonohydraat.

Prednisolon Auro 20 mg:
Elke tablet bevat 20 mg prednisolon.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 86,200 mg lactosemonohydraat.

Prednisolon Auro 50 mg:
Elke tablet bevat 50 mg prednisolon.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 215,500 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Prednisolon Auro 1 mg:
Witte tot gebroken witte, ronde, ongeveer 6,5 mm grote, niet-omhulde tabletten met afgeplatte randen, met inscripties ‘PL’ en ‘1’ gescheiden door breukstreep aan een zijde en geheel vlak aan de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Prednisolon Auro 5 mg:
Witte tot gebroken witte, ronde, ongeveer 6,5 mm grote, niet-omhulde tabletten met afgeplatte randen, met inscripties ‘PL’ en ‘5’ gescheiden door breukstreep aan een zijde en geheel vlak aan de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Prednisolon Auro 10 mg:
Witte tot gebroken witte, ronde, ongeveer 6,5 mm grote, niet-omhulde tabletten met afgeplatte randen, met inscripties 'P' en 'L' gescheiden door breukstreep aan een zijde en '10' aan de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Prednisolon Auro 20 mg:
Witte tot gebroken witte, ronde, ongeveer 9 mm grote, biconvexe, niet-omhulde tabletten, met kruisvormige breukstreep aan een zijde en inscriptie 'PL 20' aan de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke kwarten.

Prednisolon Auro 50 mg:
Witte tot gebroken witte, ronde, ongeveer 12,5 mm grote, biconvexe, niet-omhulde tabletten, met kruisvormige breukstreep aan een zijde en inscriptie 'PL 50' aan de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke kwarten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Prednisolon Auro is geïndiceerd voor de behandeling van aandoeningen die systemische therapie met glucocorticoïden vereisen. Hiertoe behoren, afhankelijk van type manifestatie en ernst (doseringsschema's DS: a tot d, zie rubriek 4.2 Dosering):

Prednisolon Auro wordt gebruikt bij volwassenen, kinderen van alle leeftijdsgroepen en adolescenten.

Substitutiebehandeling:
- Bijnierschorsinsufficiëntie van alle oorsprong (bijv. ziekte van Addison, adrenogenitaal syndroom, adrenalectomie, ACTH-deficiëntie) bij leeftijd na afloop groeifase (eerste keuze preparaten zijn hydrocortison en cortison)
- Stresssituaties na langdurige behandeling met corticosteroïden

Reumatische aandoeningen:
- Actieve fases van systemische vasculitis:
  - panarteritis nodosa (DS: a, b, bij patiënten met positieve hepatitis B serologie, duur van de behandeling beperkt tot twee weken)
  - reuzencellen-artritis, polymyalgia rheumatica (DS; c)
  - arteriitis temporalis (DS: A, in geval van acuut zichtverlies, initiëren hooggedoseerde intraveneuze puls therapie met glucocorticoïden en onderhoudstherapie met ESR monitoring)
  - Wegener's granulomatose: inductietherapie (DS: a-b) in combinatie met methotrexaat (mildere vormen zonder renale betrokkenheid) of volgens Fauci's regime (ernstige vormen met renale en/of pulmonaire betrokkenheid); remissie onderhoud: (DS: d, afbouwend) in combinatie met immunosuppressiva
  - syndroom van Churg-Strauss: initiële therapie (DS: a-b), met orgaanmanifestaties en ernstige vormen in combinatie met immunosuppressiva, remissie onderhoud (DS: d)
- Actieve fasen van reumatische systemische aandoeningen (DS: a, b):
  - Systemische lupus erythematosus
  - Polymyositis / chronische atrofische polychondritis
  - gecombineerde bindweefselaandoeningen

- actieve reumatoïde artritis (DS: a t/m d) met ernstige progressieve vormen, zoals destructieve progressieve vormen (DS: a) en extra-articulaire manifestaties (DS: b)
- andere vormen van inflammatoire reumatoïde artritis, op voorwaarde dat de ernst van de symptomen het noodzakelijk maakt en niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAIDs) niet gebruikt kunnen worden:
    - spondylartritis (ankyloserende spondylitis met betrokkenheid van perifere gewrichten (DS: b, c), artritis psoriatica (DS: c, d), enteropatische artritis met hoge ontstekingsactiviteit (DS: a)
    - reactieve vormen van artritis (DS: c)
    - artritis bij sarcoïdose (DS: b initieel)
- carditis bij reumatische koorts, meer dan 2 tot 3 maanden in ernstige gevallen (DS: a)
- juveniele idiopathische artritis in ernstige systemische vorm (ziekte van Still) of met iridocyclitis die ongevoelig is voor lokale behandeling (DS: a)

Pneumonologie:
- bronchiaal astma (DS: c tot a), waarbij gelijktijdige toediening van bronchodilatoren wordt aanbevolen
- acute exacerbatie van COPD (DS: b), aanbevolen duur van de behandeling tot 10 dagen
- interstitiële longaandoeningen, bijvoorbeeld acute alveolitis (DS: b), pulmonaire fibrose (DS: b), bronchiolitis obliterans organiserende pneumonie (BOOP) (DS: b, afbouwend), zo nodig in combinatie met immunosuppressiva, chronische eosinofiele pneumonie (DS: b, afbouwend), voor lange-termijn behandeling van chronische vormen van fase II en III sarcoïdose (met dyspneu, hoest en verslechterende longfunctietesten) (DS: b)
- profylaxe van respiratoir distress syndroom (RDS) bij vroeggeboren zuigelingen (DS: b, twee enkele doses)

Bovenste luchtwegaandoeningen:
- ernstige vormen van pollinose en allergische rinitis, wanneer intranasaal toegediende glucocorticoïden heeft gefaald (DS: c)
- acute laryngeale en luchtweg stenose: angio-oedeem, obstructieve laryngitis subglottica (pseudokroep) (DS: b tot a)

Dermatologie:
Aandoeningen van de huid en slijmvliezen die, vanwege hun ernst en/of omvang of systemische manifestatie, niet behandeld kunnen worden met topische glucocorticoïden:
- allergische, pseudo-allergische en allergische infectieuze aandoeningen: bijv. acute urticaria, anafylactoïde reacties, medicamenteuze allergie (uitslag), erythema exsudativum multiforme, toxisch epidermische necrolyse (syndroom van Lyell), acute gegeneraliseerde pustulosis, erythema nodosum, acute febriele neutrofielische dermatose (syndroom van Sweet), allergische contacteczeem (DS: b tot a)
- eczemateuze aandoeningen: bijv. atopisch eczeem, contacteczeem, microbieel (nummulair) eczeem (DS: b tot a)
- granulomatoze aandoeningen: bijv. sarcoïdose, granulomatoze cheilitis (monosymptomatisch syndroom van Melkersson-Rosenthal) (DS: b tot a)
- bulleuze dermatosen: bijv. pemphigus vulgaris, bulleus pemphigoïd, benigne mucosale pemphigoïd, IgA lineaire dermatose (DS: b tot a)
- vasculitis: bijv. allergische vasculitis, polyarteritis nodosa (DS: b tot a)
- auto-immuun aandoeningen: bijv. dermatomyositis, systemische sclerodermie (induratieve fase), chronische discoïde en subacute cutane lupus erythematosus (DS: b tot a)
- zwangerschap-gerelateerde dermatose (zie ook rubriek 4.6): bijv. herpes gestationis, impetigo herpetiformis (DS: d tot a)

- erythematosquameuze dermatose: bijv. pustuleuze psoriasis, pityriasis rubra pilaris, parapsoriasis groep (DS: c tot a)
- erytrodermie, inclusief gevallen van syndroom van Sezary (DS: c tot a)
- andere aandoeningen: bijv. Jarisch-Herxheimer reactie bij penicilline-behandeling van syfilis, caverneuze hemangioom met snel progressieve proptose, ziekte van Behcet, pyoderma gangrenosum, eosinophilic fasciitis, lichen ruber exanthematicus, erfelijke epidermolysis bullosa (DS: c tot a)

Hematologie/oncologie:
- auto-immuun haemolytische anaemie (DS: c to a), idiopathisch thrombocytopenische purpura (ziekte van Werlhof) (DS: a), acuut intermitterende thrombocytopenie (DS: a)
- acuut lymphoblastische leukemie, ziekte van Hodgkin, non-Hodgkin lymfoma, chronisch lymfatische leukemie, ziekte van Waldenström, multiple myeloma (DS: e)
- hypercalciëmie in gevallen van onderliggende maligne aandoening (DS: c tot a)
- profylaxe en behandeling van cytostatisch-geïnduceerd braken (DS: b tot a), gebruik als onderdeel van anti-emetische behandeling
- palliatieve behandeling van maligne aandoeningen

NB: Prednisolon kan worden gebruikt ter verlichting van symptomen, bijv. in geval van verminderde eetlust, anorexie en algemene zwakheid bij gevorderde maligne aandoeningen, wanneer er geen specifieke therapeutische opties meer zijn. Voor gedetailleerde informatie wordt verwezen naar de vigerende specialistische literatuur.

Neurologie (DS: a):
- myasthenia gravis (eerste-keuze middel is azathioprine)
- chronisch syndroom van Guillain-Barré
- Tolosa-Hunt syndroom
- polyneuropathie bij monoclonale gammopathie
- multiple sclerose (voor oraal afbouwen na hoog-gedoseerde parenterale toediening van glucocorticoïden bij acute episodes)
- syndroom van West

Infectiologie:
- toxische toestanden in de context van ernstige infectieziekten (in combinatie met antibiotica/chemotherapie), bijv. tuberculose meningitis (DS: b), ernstige vormen van pulmonaire tuberculose (DS: b)

Oogaandoeningen (DS: b tot a):
- bij systemische aandoeningen met betrokkenheid van het oog en bij immunologische orbitale en oculaire processen: optische neuropathie (bijv. reuzencel artritis, anterieure ischemische opticusneuropathie (AION), traumatisch optische neuropathie), ziekte van Behcet, sarcoïdose, endocriene orbitopathie, orbitaal pseudotumor, afstoting van transplantaat en in bepaalde vormen van uveïtis, zoals ziekte van Harada en sympathische oftalmie
- bij de volgende aandoeningen is systemische toediening alleen aangegeven als topische behandeling niet werkt: scleritis, episcleritis, keratitis, chronische cyclitis, uveïtis, allergische conjunctivitis, alkalische verbranding, in combinatie met antimicrobiële therapie bij auto-immune of syfilis-geassocieerde interstitiële keratitis, bij stromale herpes simplex keratitis alleen bij intact corneaal epithelium en met regelmatige oftalmologische monitoring

Gastro-enterologie/hepatologie:
- ulceratieve colitis (DS: b tot c)

- ziekte van Crohn (DS: b)
- auto-immune hepatitis (DS: b)
- oesofageale erosie (DS: a)

Nefrologie:
- "minimal change" glomerulonefritis (DS: a)
- extracapillair proliferatieve glomerulonefritis (snel progressieve glomerulonefritis) (DS: hoge dosis puls-therapie, gewoonlijk in combinatie met cytostatica), afbouwen en beëindigen van behandeling bij syndroom van Goodpasture; voor alle andere vormen, langdurige voortzetting van behandeling (DS: d)
- idiopathische retroperitoneale fibrose (DS: b)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Het doseringsniveau hangt af van de aard en ernst van de ziekte en de reactie van de individuele patiënt. In het algemeen wordt een relatief hoge aanvangsdosis gebruikt, welke bij acuut ernstige vormen significant hoger moet zijn dan bij chronische ziekten. Afhankelijk van de klinische symptomen en het patroon van reactie, kan de dosis met verschillende snelheden worden gereduceerd tot de laagst mogelijke onderhoudsdosering (in het algemeen tussen 5 en 15 mg prednisolon dagelijks). Bij chronische ziekte is vaak langdurige behandeling met lage onderhoudsdosering nodig.

Tenzij anders voorgeschreven is de aanbevolen dosering als volgt:

Substitutie-therapie (na opgroeiende leeftijd)
5 tot 7,5 mg prednisolon/dag, verdeeld over twee enkele doses (ochtend en middag; bij adrenogenitaal syndroom, ochtend en avond). De avonddosering bij adrenogenitaal syndroom heeft als doel om de nachtelijke verhoging van ACTH te verminderen en daardoor adrenocorticale hyperplasie tegen te gaan. Indien nodig kan adjuvante toediening van een mineralocorticoïde (fludrocortison) worden overwogen. Een 2- tot 3-voudige verhoging van de dosering kan nodig zijn in gevallen van bepaalde fysieke stress (bijv. trauma, chirurgie), intercurrente infecties, etc.; een tot 10-voudige verhoging van de dosering kan nodig zijn in geval van extreme stress (bijv. bevalling).

Stresssituaties na langdurige glucocorticoïde therapie: tot 50 mg prednisolon/dag, direct toegediend. Dosering geleidelijk afbouwen over meerdere dagen.

Farmacotherapie
De volgende tabellen geven een overzicht van de algemene doseringsrichtlijnen, met referentie naar de huidige specialistenliteratuur:

Volwassenen

Dosering	**Dosis in mg/dag**	**Dosis in mg/kg lichaamsgewicht/ dag**
a) Hoog	80 - 100 (250)	1,0 – 3,0
b) Middelhoog	40 - 80	0,5 – 1,0
c) Laag	10 - 40	0,25 – 0,5
d) Zeer laag	1,5 – 7,5 (10)	./.
e) Combinatie chemotherapie, zie Doseringsschema "e" (DS: e)		

In het algemeen wordt de totale dagelijkse dosis vroeg in de ochtend genomen tussen 6.00 uur en 8.00 uur (circadiane therapie). Echter, afhankelijk van de ziekte kan een hoge dagelijkse dosis ook worden verdeeld in 2 tot 4 enkele doses en een middelhoge dagelijkse dosis in 2 tot 3 enkele doses.

Pediatrische patiënten

Dosering	**Dosis in mg/kg lichaamsgewicht/dag**
Hoge dosis	2 - 3
Middelhoge dosis	1 - 2
Onderhoudsdosis	0,25

Bij kinderen (in opgroeiende leeftijd) dient de therapie waar mogelijk op alternerende of intermitterende wijze te worden toegepast. In specifieke gevallen (bijv. syndroom van West), is afwijking van deze aanbeveling mogelijk.

Verlaging van de dosering
De dosering kan worden verlaagd nadat het gewenste klinische effect intreedt en in relatie met de onderliggende ziekte. Als de dagelijkse dosis is verdeeld over meerdere enkele doses, wordt eerst de avonddosis gereduceerd, gevolgd door de middagdosis, indien van toepassing. De dosering wordt eerst afgebouwd in iets grotere stappen en dan in kleinere stapjes beginnend met ongeveer 30 mg/dag. Het klinische scenario is een beslissende factor bij het bepalen of de dosering geheel wordt afgebouwd naar nul of dat een onderhoudsdosering nodig is. Samen met het monitoren van de ziekte-activiteit, kan het volgende stappenschema dienen als richtlijn bij het verlagen van de dosering:

Boven 30 mg/dag	Verlaging van	10	mg	elke 2 – 5 dagen,
Bij 30 tot 15 mg/dag	Verlaging van	5	mg	elke week,
Bij 15 tot 10 mg/dag	Verlaging van	2,5	mg	elke 1 – 2 weken,
Bij 10 tot 6 mg/dag	Verlaging van	1	mg	elke 2 – 4 weken,
Onder 6 mg/dag	Verlaging van	0,5	mg	elke 4 – 8 weken

Hoge en maximale doseringen toegediend gedurende enkele dagen kunnen zonder afbouwen gestopt worden, afhankelijk van de onderliggende ziekte en klinische response.

Doseringsschema "e" (DS: e)
Behandeling als onderdeel van combinatie-chemotherapie bij oncologische indicaties dient op geleide van actueel valide protocol te worden uitgevoerd. In het algemeen wordt prednisolon in dit soort gevallen toegediend als enkele dosis zonder dat bij beëindiging van de therapie afbouwen nodig is. Met verwijzing naar specialistische literatuur worden ter illustratie hieronder de respectievelijke doses prednisolon volgens vastgesteld chemotherapie-protocol gegeven:

- Non-Hodgkin's lymfoma: CHOP regime, prednisolon 100 mg/m², dagen 1 - 5; COP regime, prednisolon 100 mg/m², dagen 1 – 5
- Chronisch lymfatische leukemie: Knospe regime, prednisolon 75/50/25 mg, dagen 1 – 3
- Ziekte van Hodgkin: COPP-ABVD regime, prednisolon 40 mg/m^2, dagen 1 – 14
- Multiple myeloma: Alexanian regime, prednisolon 2 mg/kg BW, dagen 1 - 4

<u>Wijze van toediening</u>
De tabletten dienen in hun geheel (zonder kauwen) te worden ingenomen bij of na het eten, bij voorkeur na het ontbijt, met voldoende vloeistof.

Bij farmacotherapie met Prednisolon Auro dient te worden nagegaan of alternerende toediening van het medicijn mogelijk is. Afhankelijk van de te behandelen onderliggende ziekte dient, zodra een bevredigende therapeutische uitkomst is behaald, de dosis te worden gereduceerd tot de onderhoudsdosering welke nodig wordt beschouwd of te worden beëindigd, met zo nodig monitoring van het adrenale systeem.

Bij hypothyroïdie of levercirrose kan een vergelijkbare lage dosering voldoende zijn of kan het verlagen van de dosering nodig zijn.

Voor de verschillende doseringen is Prednisolon Auro beschikbaar als tabletten van 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg en 50 mg. De breukstrepen en kruisvormige breukstrepen maken de benodigde dosering in elk individueel geval mogelijk.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Toediening van levend verzwakte vaccins (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als gevolg van immunosuppressie kan behandeling met Prednisolon Auro leiden een verhoogd risico op bacteriële, virale, parasitaire, opportunistische en schimmel-infecties. Symptomen van bestaande of zich ontwikkelende infectie kunnen worden gemaskeerd, waardoor diagnose complexer wordt. Latente infecties, zoals tuberculose of hepatitis B, kunnen worden gereactiveerd.

Bij de volgende aandoeningen mag behandeling met Prednisolon Auro alleen geschieden wanneer strikt geïndiceerd en, indien nodig, met specifieke adjuvante anti-infectieve therapie:

- Acute virale infecties (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, waterpokken, herpes keratitis)
- HBsAg-positief chronische actieve hepatitis
- Systemische mycose en parasitose (bijv. nematoden)
- Bij patiënten met vermoeden van of vastgestelde strongyloidiase (rondworm-infectie) kunnen glucocorticoïden leiden tot parasitaire activatie en massale proliferatie
- Poliomyelitis
- Lymfadenitis na BCG vaccinatie
- Acute en chronische bacteriële infecties
- Bij patiënten met voorgeschiedenis van tuberculose, alleen gebruiken met tuberculostatische profylaxe

Daarnaast mag behandeling met Prednisolon Auro alleen geschieden wanneer strikt geïndiceerd en onder voortdurende monitoring; indien nodig, samen met specifieke adjuvante therapie in de volgende gevallen:

- Gastroïntestinale ulcera
- Osteoporose
- Moeilijk te behandelen hypertensie
- Moeilijk te behandelen diabetes mellitus
- Psychiatrische aandoeningen (inclusief voorgeschiedenis hiervan), inclusief suïcidale gedachten; neurologische of psychiatrische surveillance wordt aanbevolen

- Geslotenkamerhoek- en openkamerhoekglaucoom; oftalmologische monitoring en gelijktijdige therapie worden aanbevolen
- Corneale ulceratie en corneale laesies; oftalmologische monitoring en gelijktijdige therapie worden aanbevolen

Toediening van levende vaccins:
Als de immunosuppressie tijdelijk is, dient de vaccinatie te worden uitgesteld tot de immuunfunctie is hersteld. Bij patiënten die 14 dagen of meer systemische corticosteroïden hebben gekregen, wordt aanbevolen om de vaccinatie uit te stellen tot ten minste een maand na het einde van de kuur.

Phaeochromocytoma crisis
Phaeochromocytoma crisis, wat fataal kan zijn, is gerapporteerd na gebruik van corticosteroïden. Bij patiënten met vermoeden van of gediagnosiceerde phaeochromocytoma, dienen corticosteroïden alleen te worden gebruikt na een passende afweging van voor- en nadelen.

Visusstoornis
Visusstoornis kan optreden bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Sclerodermale renale crisis
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gegeneraliseerde sclerose wegens verhoogde incidentie van (potentieel fatale) sclerodermale renale crisis met hypertensie en verlaagde urine output bij een dagelijkse dosis van 15 mg prednisolon of meer. Bloeddruk en nierfunctie (s-creatinine) dienen daarom routinematig worden gecontroleerd. Indien renale crisis wordt vermoed, dient de bloeddruk zorgvuldig te worden gemonitord.

Wegens het risico op darmperforatie mag Prednisolon Auro alleen worden gebruikt als dit dringend noodzakelijk is samen met passende monitoring en alleen in de volgende gevallen:
- Ernstige ulceratieve colitis met dreigende perforatie, met of mogelijk zonder peritoneale irritatie
- diverticulitis
- intestinale anastomose (direct post-operatief)

De tekenen van peritoneale irritatie na gastrointestinale perforatie zijn mogelijk afwezig bij patiënten die hoge dosering glucocorticoïden krijgen.

Het risico op tendinopathie, tendinitis en scheuren van de pees is verhoogd bij gelijktijdig toedienen van fluoroquinolonen en glucocorticoïden.

Tijdens het gebruik van Prednisolon Auro, kan het nodig zijn een hogere dosering insuline of orale anti-diabetica te overwegen in patiënten met diabetes.

Bij patiënten met moeilijk te behandelen hypertensie dient tijdens de behandeling met Prednisolon Auro regelmatig de bloeddruk te worden gecontroleerd.

Patiënten met ernstig hartfalen moeten zorgvuldig worden gemonitord, vanwege het risico op verergering.

Bij de behandeling van myasthenia gravis kan initieel verergering van symptomen optreden. Vanwege deze reden dient initiële titratie van corticosteroïden te geschieden op intramurale basis. Vooral bij gevallen van ernstige faciale en/of faryngeale symptomen en verlaagd respiratoir volume, dient therapie met Prednisolon geleidelijk te worden aangevangen.

Lange-termijn gebruik van zelfs kleine hoeveelheden van prednisolon leidt tot een verhoogd risico op infectie, zelfs bij micro-organismen die gewoonlijk zelden infecties veroorzaken (zogenaamde opportunistische infecties).

In principe is vaccinatie met geïnactiveerd vaccin mogelijk. Echter, dient men zich er van bewust te zijn dat de immuunrepons en daarmee het succes van de vaccinatie mogelijk verminderd is bij hogere doses corticosteroïden.

Bradycardie
Bradycardie kan optreden bij gebruik van hoge doses prednisolon. Het begin van bradycardie is niet noodzakelijkerwijs gecorreleerd met de duur van de behandeling.

Bij langdurige therapie met Prednisolon Auro zijn regelmatige medische controles (inclusief oftalmologische controle op 3-maandelijks interval) aanbevolen; bij relatief hoge doseringen dient gezorgd te worden voor voldoende kalium-inname en natrium-restrictie, en serum kalium dient te worden gemonitord.

Als bepaalde fysieke stress-situaties (koortsige ziekte, ongeluk, chirurgie, bevalling, etc) optreden tijden de behandeling met Prednisolon Auro, kan tijdelijke verhoging van de dosis nodig zijn. Vanwege het mogelijke gevaar in stress-situaties, dient de patiënt in langdurige behandeling te worden voorzien van een patiëntenkaart.

Ernstige anafylactische reacties kunnen optreden.

Omdat een negatieve invloed op calciummetabolisme waarschijnlijk is, wordt osteaporose profylaxe aanbevolen, afhankelijk van dosis en duur van de behandeling. Dit is met name van toepassing bij aanwezigheid van bijkomende risicofactoren, zoals familiale aanleg, hogere leeftijd, post-menopause, onvoldoende eiwit-en calcium-inname, zwaar roken, overmatig alcoholgebruik en gebrek aan lichaamsbeweging. Preventie bestaat uit voldoende inname van calcium en vitamine D en lichaamsbeweging. In gevallen van reeds bestaande osteoporose, dient ook farmacotherapie te worden overwogen.

Bij het beëindigen of, zo nodig, het onderbreken van langdurige behandeling met glucocorticoïden, dienen de volgende risico's te worden overwogen: exacerbatie of relaps van de onderliggende ziekte, acute adrenocorticale insufficiëntie (in het bijzonder in stresssituaties, bijvoorbeeld gedurende infecties, na ongelukken, in gevallen van verhoogde fysieke stress), cortison ontwenningssyndroom.

Het verloop van specifieke virale ziekten (waterpokken, mazelen) kan bijzonder ernstig zijn in patiënten behandeld met glucocorticoïden. Vooral patiënten met immuunsuppressie (met een zwak immunsysteem) zonder voorgeschiedenis van varicella- of mazeleninfectie lopen risico. Als deze patiënten tijdens de behandeling met Prednisolon Auro in contact komen met personen met mazelen of varicella, dient zo nodig preventieve behandeling te worden toegepast.

Pediatrische patiënten

Tijdens de groeifase van kinderen dient de baten-risicoverhouding van therapie met Prednisolon Auro zorgvuldig te worden afgewogen. Vanwege het groeibeperkende effect van prednisolon dient tijdens langdurige behandeling de lengtegroei regelmatig te worden gecontroleerd.

Er dient een tijdslimiet aan de therapie verbonden te zijn of, bij lange-termijn therapie, dient behandeling op alternerende basis te worden overwogen.

Oudere patiënten
Vanwege het verhoogde risico op osteoporose bij ouderen, dient de baten-risicoverhouding van therapie met Prednisolon Auro zorgvuldig te worden afgewogen.

Lactose
Prednisolon Auro bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium
Prednisolon Auro bevat natrium. Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies in volwassenen zijn uitgevoerd om specifieke vraagstukken te beantwoorden. Overige interacties zijn geïncludeerd op basis van klinische ervaring.

- Cardiale glycosiden: Het glycoside-effect kan versterkt worden door kalium deficiëntie.
- Saluretica/laxatieven: kaliumexcretie wordt verhoogd.
- Antidiabetische middelen: Het bloedglucose-verlagende effect verminderd.
- Coumarinederivaten (orale anticoagulantia): het anticoagulante effect kan worden verzwakt of versterkt. Bij gelijktijdig gebruik kan aanpassing van de anticoagulante dosis nodig zijn.
- Niet-steroïde anti-inflammatoire medicijnen/antireumatische middelen (NSAIDs), salicylaten en indomethacine: Het risico op gastrointestinale ulcera en bloeding wordt verhoogd.
- Niet-depolariserende spierrelaxantia: spierrelaxatie kan worden verlengd.
- Atropine, andere anticholinergica: extra verhoging van intraoculaire druk is mogelijk bij gelijktijdig gebruik.
- Praziquantel: Een corticosteroïd-geïnduceerde verlaging van praziquantelconcentraties in het bloed is mogelijk.
- Chloroquine, hydroxychloroquine, mefloquine: Het risico op myopathie of cardiomyopathie wordt verhoogd.
- Somatropine: Het effect van somatropine kan verminderen.
- Protireline: De stijging in TSH door toediening van protireline kan verminderen.
- Oestrogenen (bijv. ovulatie-inhibitoren): De halfwaardetijd van glucocorticoïden kan verlengd worden. Hierdoor kan het corticosteroïde effect versterkt worden.
- Antacida: Verlaagde absorptie van prednisolon is mogelijk bij gelijktijdige inname van magnesiumhydroxide of aluminiumhydroxide. Daarom dienen deze antacida en prednisolon met een interval van 2 uur te worden ingenomen.
- CYP3A4 induceerders zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, barbituraten en primidon kunnen het corticosteroïde effect verzwakken.
- Efedrine: vanwege versneld metabolisme, kan de effectiviteit van glucocorticoïden verminderen.

- Gelijktijdige behandeling met CYP3A inhibitoren, inclusief producten die cobicistat bevatten, zoals ketoconazol en itraconazol, kan het risico op gegeneraliseerde bijwerkingen verhogen. De combinatie dient te worden voorkomen, tenzij de baten zwaarder wegen dan het verhoogde risico op gegeneraliseerde bijwerkingen door corticosteroïden; in dat geval dienen patiënten te worden gemonitord op gegeneraliseerde bijwerkingen.
- Immuunsuppressieve middelen: verhoogde gevoeligheid voor infecties en mogelijke verergering of manifestatie van latente infecties. Daarnaast, voor ciclosporine: bloedwaarden van cyclosporine worden verhoogd. Er is een verhoogd risico op epileptische aanvallen.
- ACE-remmers: verhoogd risico op optreden van bloeddyscrasieën.
- Fluoroquinolonen: Verhoogd risico op tendinopathie.

Effect op klinische testen:
Huidreacties op allergietesten worden mogelijk onderdrukt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Tijdens zwangerschap mag behandeling alleen doorgaan na zorgvuldige baten-risico beoordeling. Bij langdurige behandeling met glucocorticoïden tijdens zwangerschap kan verstoring van de foetale groei niet worden uitgesloten. Bij dierexperimenten leidde prednisolon tot de vorming van gespleten gehemelte (zie rubriek 5.3). Een verhoogd risico op vorming van gespleten gehemelte in humane foetus door toediening van glucocorticoïden tijdens het eerste trimester is niet definitief vastgesteld. Als glucocorticoïden worden toegediend aan het einde van zwangerschap is er een risico op adrenocorticale atrofie bij de foetus, waardoor mogelijk afbouwende substitutietherapie bij de pasgeborene nodig is.

Borstvoeding
Prednisolon wordt uitgescheiden in de moedermelk. Tot nu toe is geen schade in zuigelingen gerapporteerd. Echter, dit medicijn mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven tenzij strikt geïndiceerd. Als wegens het ziekteverloop hogere dosering nodig is, dient de borstvoeding te worden beëindigd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tot nu toe is er geen bewijs dat Prednisolon Auro invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dit is ook van toepassing op werken zonder stabiele staplaats.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn mogelijk geassocieerd met langdurig systemisch gebruik van corticosteroïden met de volgende frequenties:
zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Maskeren van infecties, manifestaties, verergering of reactivatie van virale infecties, schimmelinfecties, bacteriële, parasitaire en

		opportunistische infecties, activatie van strongyloidiasis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Matige leukocytose, lymfocytopenie, eosinopenie, polycytemie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Allergische reacties (bijv. geneesmiddel-geïnduceerde uitslag), ernstige anafylactische reacties zoals aritmie, bronchospasme, hypo-of hypertensie, circulatoire collaps, hartstilstand, verzwakking van het immuunsysteem.
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Adrenale suppressie en inductie van Cushing's syndroom (typische symptomen: vollemaansgezicht (rood en opgezwollen), abdominale obesiteit en hypervolemie)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Natriumretentie met oedeemvorming, verhoogde kaliumsecretie (oorzaak: aritmieën), gewichtstoename, afname van glucosetolerantie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie. Verhoogde eetlust.
Psychische stoornissen	Niet bekend	Depressie, prikkelbaarheid, euforie, verhoogde drift, psychose, manie, hallucinaties, stemmingswisselingen, angstgevoelens, slaapstoornissen, suïcidale gedachten
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Pseudotumor cerebri, manifestatie van latente epilepsie en verhoogde gevoeligheid voor toevallen in geval van manifeste epilepsie.
Oogaandoeningen	Niet bekend	Cataract, vooral met posterieure subcapsulaire opaciteit, glaucoom, verergering van symptomen bij patiënten met corneaal ulcer, bevordering van virale, schimmel- en bacteriële ontsteking van het oog, wazig zien (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	Niet bekend	Bradycardie*
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypertensie, verhoogd risico op arteriosclerose en trombose, vasculitis (ook als een ontwenningsreactie na langdurige therapie), verhoogde capillaire fragiliteit
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Gastrointestinale ulcera, gastrointestinale bloeding, pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Striae rubrae, huidatrofie, teleangiëctasie, petechie, ecchymose, hypertrichose, steroïde acne, rosacea-achtige (periorale) dermatitis, veranderingen in huidpigmentatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Musculaire atrofie en spierzwakte, myopathie, osteoporose, (dosisafhankelijk, mogelijk zelfs bij kortdurig gebruik), aseptische osteonecrose, tendinopathie, tendinitis, peesbreuk en epidurale lipomatose, groeivertraging bij kinderen
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Niercrisis bij sclerodermie De incidentie van niercrisis bij sclerodermie varieert tussen de verschillende subpopulaties.

		Het hoogste risico werd gemeld bij patiënten met diffuus systemische sclerose. Het laatste risico werd gemeld bij patiënten met beperkte systemische sclerose (2%) en juveniele systemische sclerose (1%).
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Verstoorde secretie van geslachtshormonen (resulterend in ontstaan van: amenorroe, hirsutisme, impotentie)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Vertraagde wondgenezing

Note: Klachten zoals myalgie en artralgie kunnen optreden wanneer na langdurige therapie de dosering te snel wordt afgebouwd.
*Na gebruik van hoge doses.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Er zijn geen gevallen bekend van acute intoxicatie met prednisolon. In geval van overdosis kan een toename van bijwerkingen (zie rubriek 4.8) worden verwacht, vooral wat betreft het endocrien systeem, het metabolisme en de electrolytenbalans.

Behandeling
Er is geen bekend tegengif bekend voor prednisolon.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Glucocorticoïden, ATC-code: H02AB06

Werkingsmechanisme
Prednisolon is een corticosteroïde met anti-inflammatoire activiteit die groter is dan van endogeen hormoon hydrocortison. Vergeleken met hydrocortison is de mineraal corticoïde activiteit van prednisolon laag en zelden klinisch gemanifesteerd.
Het heeft antiallergische effecten (inhibitie van acute immuunreacties), antiflogistische (antiproliferatieve, oedeemremmende), niet-specifieke antitoxische (bescherming van bloedvatmembranen) en microcirculatie-stimulerende effecten (stabilisatie van perifere circulatie).
Prednisolon is een niet-gefluorideerde glucocorticoïde voor systemische therapie.
Prednisolon beïnvloedt dosisafhankelijk het metabolisme van vrijwel alle weefsels. Binnen het fysiologisch bereik is dit effect van vitaal belang voor behoud van de homeostase van het lichaam in rust en bij inspanning, alsmede voor regulerende activiteiten van het immuunsysteem.

In geval van adrenocorticaal falen of insufficiëntie kan prednisolon het endogeen hydrocortison vervangen. In zulke gevallen wordt het metabolisme van koolhydraten, eiwitten en lipiden beïnvloed,

binnen het metabole evenwicht. In termen van dosis-effectiviteit is 5 mg prednisolon ongeveer equivalent aan 20 mg hydrocortison als het op deze wijze wordt gebruikt. Echter, omdat prednisolon slechts een geringe minerale corticoïde-activiteit heeft, dient bij substitutietherapie bij patiënten met falende adrenocorticale functie ook een mineralocorticoïde te worden gegeven.

Bij adrenogenitaal syndroom vervangt prednisolon het gebrek aan cortisol veroorzaakt door het enzymdefect en remt overmatige productie van corticotropine in de hypofyse en androgeenproductie in de adrenale cortex. Als het enzymdefect ook de synthese van mineralocorticoïde beïnvloed, dient ook de mineralocorticoïde te worden vervangen.

Bij hogere doseringen dan die nodig zijn bij substitutie, heeft prednisolon een snel anti-inflammatoir (anti-exsudatief en antiproliferatief) en een vertraagd immunosuppressief effect. In zulke gevallen remt het de chemotaxis en activiteit van immuunsysteemcellen en ook de afgifte en het effect van mediatoren van ontstekings- en immuunreacties, bijv. lysosomale enzymen, prostaglandinen en leukotrieën. Bij bronchiale obstructie wordt het effect van bronchodilaterende bèta-agonisten versterkt (permissief effect). Langdurige therapie met hoge doseringen leidt tot involutie van het immuunsysteem en de adrenale cortex.

Het mineralocorticoïde effect, dat duidelijk aanwezig is bij hydrocortison en nog detecteerbaar is met prednisolon, kan monitoring van de serum elektrolyten vereisen.
Het effect van prednisolon bij luchtwegobstructie is in essentie gebaseerd op inhibitie van ontstekingsprocessen, suppressie of preventie van mucosaal oedeem, inhibitie van bronchiale constrictie, inhibitie of restrictie van slijmproductie, en een verlaging van slijmviscositeit. Deze effecten zijn gebaseerd op de volgende mechanismen: vasculaire impermeabiliteit en membraanstabilisatie, normalisatie van de bronchiale spierreactiviteit op bèta-2-agonisten die verminderd is door chronisch gebruik, suppressie van type 1-respons vanaf week 2 van de behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale inname wordt prednisolon snel en vrijwel volledig geabsorbeerd; piek serum concentraties worden binnen 1 tot 2 uur bereikt. Er is reversibele binding aan transcortine en serumalbumine.

Prednisolon wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever via glucuronidering (ongeveer 70 %) en sulfatie (ongeveer 30 %). Het wordt gedeeltelijk omgezet naar 11bèta, 17bèta-dihydroxyandrosta-1,4-dieen-3-one en naar 1,4-pregnadieen-20-ol. De metabolieten zijn hormonaal inactief en worden hoofdzakelijk renaal geëlimineerd. Slechts een minimale fractie van prednisolon verschijnt onveranderd in de urine. De plasma eliminatie-halfwaardetijd is ongeveer 3 uur. Deze is verlengd bij gevallen van ernstige hepatische disfunctie. De duur van actie van prednisolon is langer dan haar verblijftijd in serum en is 18 tot 36 uur binnen het gemiddelde dosisbereik.

Biobeschikbaarheid

<u>Absolute biobeschikbaarheid</u>
Na orale inname wordt prednisolon snel en vrijwel volledig geabsorbeerd; piek serum concentraties worden binnen 1 tot 2 uur bereikt.

In een gerandomiseerde dubbel “crossover” studie uitgevoerd in 1993 om de absolute biobeschikbaarheid te onderzoeken in 12 gezonde mannen, werd 1 prednisolon 20 mg tablet oraal vergeleken met 25 mg prednisolon-21-hemisuccinaatnatriumzout (= 18,7 mg prednisolon) intraveneus als 1 Solu-prednisolon 25 mg ampul (referentie), waarbij de tablet in de ochtend werd genomen na een standaard ontbijt.

De volgende gegevens werden gevonden:

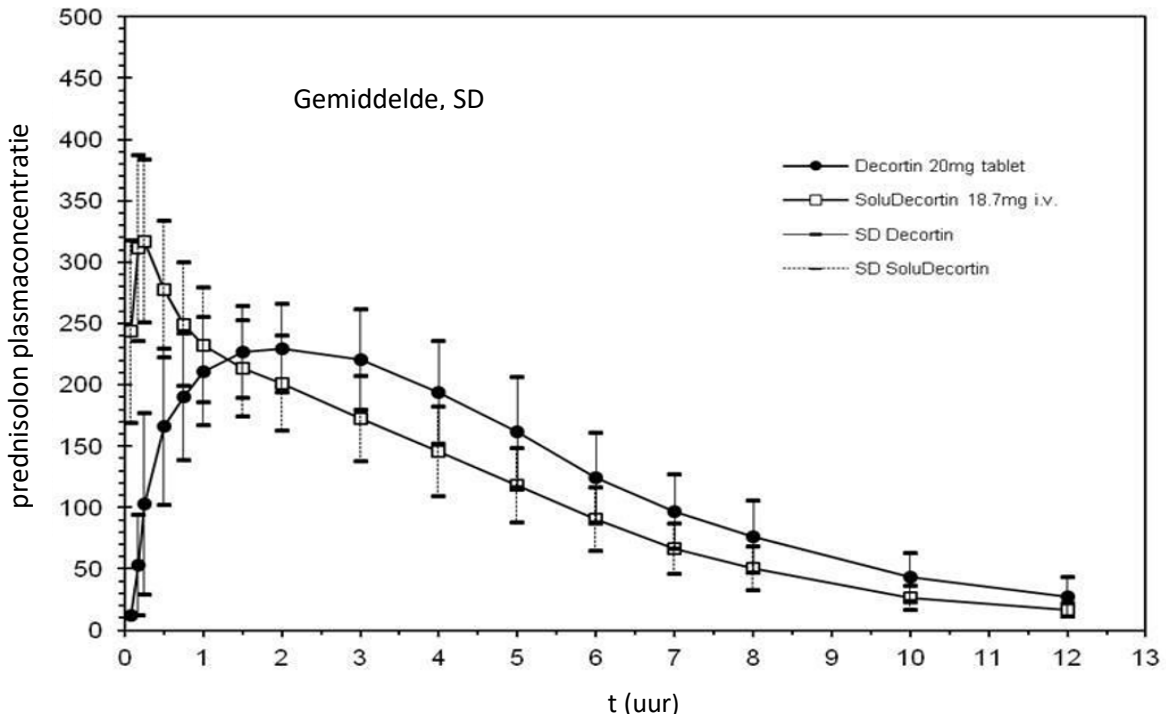
Parameter	***Prednisolone 20 mg***	***Reference (Solu-prednisolone 25 mg***
Piek plasmaconcentration (C_{max}) [ng/ml]	253,9 (28,5)	323,6 (70,0)*
Tijd tot piek plasmaconcentratie t_{max} [u]	1,83 (1,10)	0,24 (0,09)
Oppervlakte onder de concentratie-tijd curve (AUC) [u × ng/ml]	1593 (326)	1439 (386)
Absolute biobeschikbaarheid F_{abs} [%]	106 (0,17)	

*5 minuten na injectie
(Waarden uitgedrukt als gemiddelden en standaarddeviaties)

Gebaseerd op vergelijking van de individuele oppervlakte AUC po/AUC IV, is de dosis-gecorrigeerde gemiddelde absolute biobeschikbaarheid 106% met spreidingsbereik 86 % - 134 %.

Statistische methode	**Parameter**	**Point estimator**	**90 % betrouwbaarheidsinterval**
ANOVA ln	AUC	104,73	95,90 – 114,38

Voor AUC is de CV-ANOVA om de intraïndividuele variabiliteit van prednisolon te schatten: 13,08 %.



Relatieve biobeschikbaarheid

Relatieve biobeschikbaarheid/bioequivalentie 1 mg vs. 5 mg

In een gerandomiseerde "crossover" studie, uitgevoerd in 1990 om de relatieve biobeschikbaarheid/bioequivalentie te onderzoeken in 12 gezonde mannen, werden 5 Prednisolon Auro 1 mg tabletten vergeleken met 1 prednisolon 5 mg tablet als referentie, waarbij de tabletten in de ochtend werden genomen bij een standaard ontbijt.

De volgende gegevens werden gevonden voor prednisolon:

Parameter	***5 x Prednisolon 1 mg***	***Prednisolon5 mg***
Piek plasmaconcentratie (C_{max}) [ng/ml]	133 (19)	146 (23)
Tijd tot piek plasmaconcentratie t_{max} [u]	1,23 (1,28)	1,23 (1,16)
Oppervlakte onder de concentratie-tijd curve (AUC) [u × ng/ml]	791 (138)	913 (300)

(Waarden uitgedrukt als gemiddelden en standaarddeviaties)

Gebaseerd op individuele AUC-vergelijking, is de gemiddelde absolute biobeschikbaarheid voor prednisolon 85 %.

Statistische methode	**Parameter**	**Point estimator**	**90 % betrouwbaarheidsinterval**
ANOVA ln	AUC	86,97	77,03 – 98,19
ANOVA ln	C_{max}	91,08	81,09 – 102,29

De CV-ANOVA om de intraïndividuele variabiliteit van prednisolon te schatten is 17,31 % voor AUC en 15,70 % voor C_{max}.

Relatieve biobeschikbaarheid/bioequivalentie 5 mg vs. 20 mg

In een gerandomiseerde "double crossover" studie uitgevoerd in 1992 om de relatieve biobeschikbaarheid/bioequivalentie te onderzoeken in 12 gezonde mannen, werd 1 prednisolon 20 mg tablet vergeleken met 4 prednisolon 5 mg tabletten als referentie, waarbij de tabletten in de ochtend werden genomen bij een standaard ontbijt.

De volgende gegevens werden gevonden voor prednisolon:

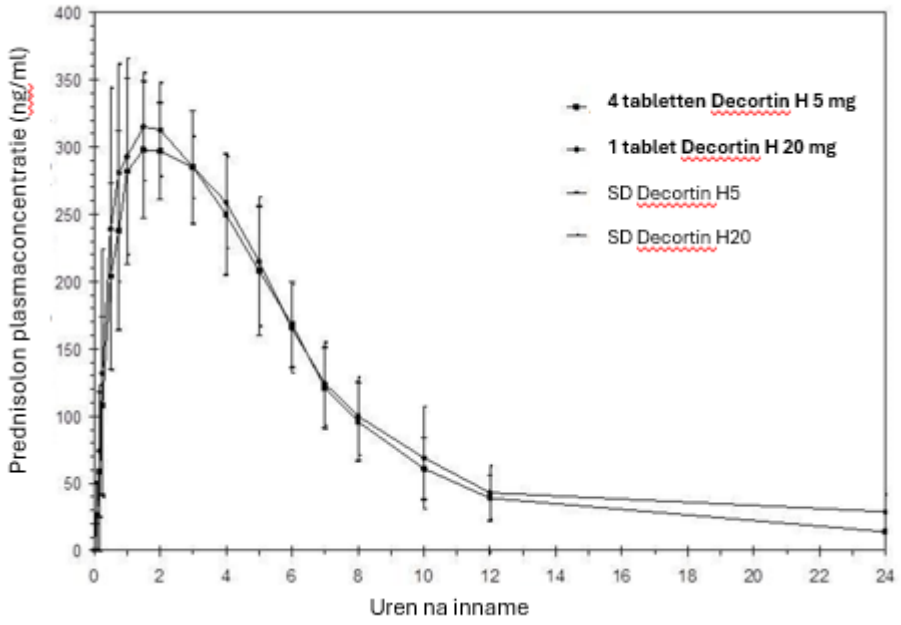
Parameter	***Prednisolon 20 mg***	***4 x Prednisolon 5 mg***
Piek plasmaconcentratie (C_{max}) [ng/ml]	339 (64)	326 (36)
Tijd tot piek plasmaconcentratie t_{max} [u]	1,9 (0,9)	1,9 (0,6)
Oppervlakte onder de concentratie-tijd curve (AUC) [u × ng/ml]	2329 (490)	2148,2 (358)

(Waarden uitgedrukt als gemiddelden en standaarddeviaties)

Gebaseerd op individuele AUC-vergelijking, is de gemiddelde absolute biobeschikbaarheid voor prednisolon 108 %.

Statistische methode	Parameter	Point estimator	90 % betrouwbaarheidsinterval
ANOVA ln	AUC	107,65	98,43 – 117,75
ANOVA ln	C_{max}	103,01	95,40 – 111,21

De CV-ANOVA om de intraïndividuele variabiliteit van prednisolon te schatten is 12,38 % voor AUC en 11,88 % voor C_{max}.



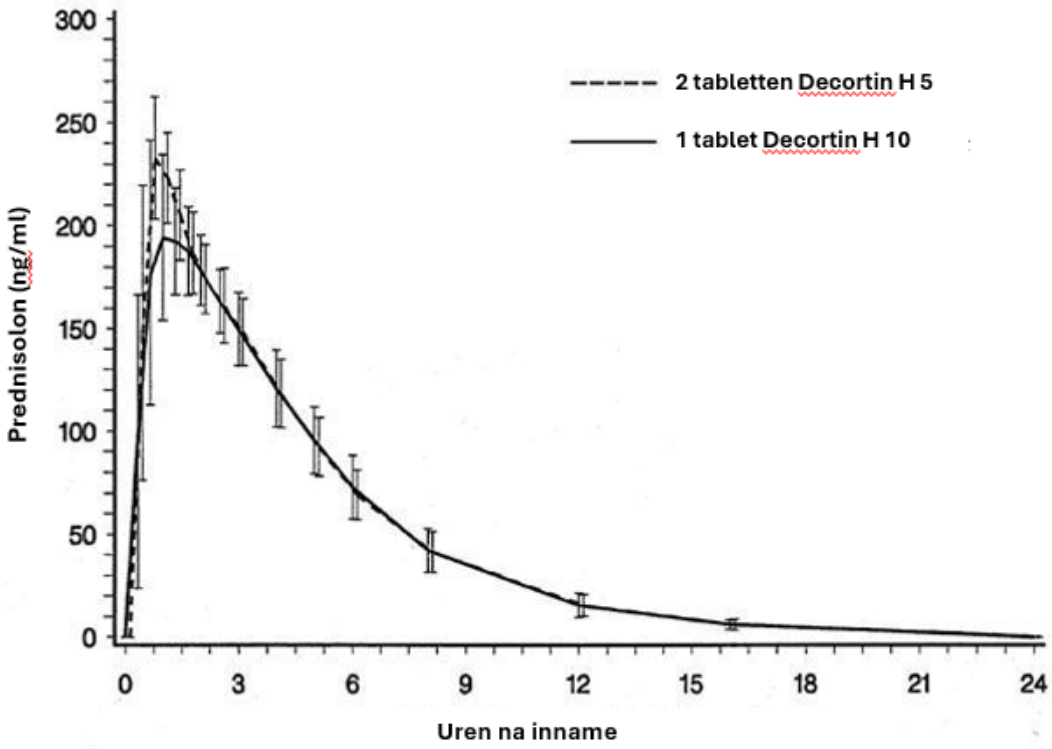
Relatieve biobeschikbaarheid/bioequivalentie 5 mg vs. 10 mg

In een biobeschikbaarheidsstudie uitgevoerd in 1999 in 16 proefpersonen, werd 1 prednisolon 10 mg tablet vergeleken met 2 prednisolon 5 mg tabletten als referentie, met het volgende resultaat:

Parameter	***1 tablet Prednisolon 10 mg***	***2 tabletten Prednisolon 5 mg***
Piek plasmaconcentratie (C_{max}) [ng/ml]	224,4 +/- 29,4	242,1 +/- 25,3
Tijd tot piek plasmaconcentratie t_{max} [u]	1,132 +/- 0,5	0,77 +/- 0,23
Oppervlakte onder de concentratie-tijd curve (AUC) [u × ng/ml]	1101,4 +/- 131,8	1132,8 +/- 139,7

(Waarden uitgedrukt als gemiddelden en bereik)

Gemiddelde progressie van plasmaconcentraties na toediening van 5 mg en 10 mg prednisolon tabletten



5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Acute toxiciteit
Acute toxicologiestudies met prednisolon in ratten toonden een LD_{50} (aanvang van overlijden binnen 7 dagen) na enkele toediening van 240 mg/kg lichaamsgewicht prednisolon.

Subchronische/chronische toxiciteit
Bij ratten werden licht- en electronenmicroscopische veranderingen in de eilandjes van Langerhans gevonden na dagelijkse IP doses van 33 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 7 tot 14 dagen. Bij konijnen werd experimenteel leverschade geïnduceerd door dagelijkse toediening van 2 tot 3 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 2 tot 4 weken. Histotoxische effecten, in de vorm van spiernecrose, werden gerapporteerd na toediening van 0,5 tot 5 mg/kg bij cavia's en 4 mg/kg bij honden gedurende meerdere weken.

Genotoxisch en carcinogeen potentieel

Beschikbare onderzoeksresultaten voor glucocorticoïden wijzen niet op klinisch relevante genotoxische eigenschappen.

Reproductietoxiciteit
In onderzoek bij dieren induceerde prednisolon gespleten gehemelte in muizen, hamsters en konijnen. Bij parenterale toediening werden kleine afwijkingen aan de schedel, kaak en tong waargenomen bij ratten. Verstoring van intra-uteriene groei is gezien (zie ook rubriek 4.6).

Reversibele verstoring van spermatogenese is gezien bij gebruik van hoge doses prednisolon gedurende een langere periode (30 mg/dag gedurende minstens 4 weken), wat voortduurde gedurende meerdere maanden na stoppen van het medicijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (graad-101)
Microkristallijne cellulose (graad-102)
Gepregelatiniseerd maiszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Hypromellose 2910
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

1 mg: 18 maanden.
5 mg, 10 mg, 20 mg, en 50 mg: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Drievoudig gelamineerde Cold Form (Alu - Alu) blisterverpakking:
1 mg: Bewaren beneden 25°C
5 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg: Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities.

Transparante PVC/PVdC-Aluminiumfolie blisterverpakking:
5 mg: Bewaren beneden 30°C
10 mg, 20 mg, 50 mg: Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Prednisolon Auro 1 mg, tabletten zijn verkrijgbaar in drievoudig gelamineerde Cold Form (Alu - Alu) blisterverpakking.

Prednisolon Auro 5 mg, 10 mg, 20 mg en 50 mg, tabletten zijn verkrijgbaar in drievoudig gelamineerde Cold Form (Alu - Alu) blisterverpakking en transparante PVC/PVdC-Aluminiumfolie blisterverpakking.

Verpakkingsgroottes:
10, 20, 30, 50, 60 en 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Prednisolon Auro 1 mg, tabletten	RVG 131893
Prednisolon Auro 5 mg, tabletten	RVG 131894
Prednisolon Auro 10 mg, tabletten	RVG 131895
Prednisolon Auro 20 mg, tabletten	RVG 131896
Prednisolon Auro 50 mg, tabletten	RVG 131897

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST