ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prednisolut 25 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Prednisolut 50 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Prednisolut 250 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Prednisolut 500 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Prednisolut 1000 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Prednisolut 25 mg

1 Ampulle mit Pulver enthält 25 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat entsprechend 19,6 mg Prednisolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle (siehe Abschnitt 4.4). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Prednisolut 50 mg

1 Ampulle mit Pulver enthält 50 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat entsprechend 39,1 mg Prednisolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle (siehe Abschnitt 4.4). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Prednisolut 250 mg

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 250 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat entsprechend 195,7 mg Prednisolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 23,94 mg Natrium pro Durchstechflasche (siehe Abschnitt 4.4). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Prednisolut 500 mg

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 500 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat entsprechend 391,3 mg Prednisolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 31,41 mg Natrium pro Durchstechflasche

(siehe Abschnitt 4.4). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Prednisolut 1000 mg

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 1000 mg Prednisolon-21-hydrogensuccinat entsprechend 782,7 mg Prednisolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 59,11 mg Natrium pro Durchstechflasche

(siehe Abschnitt 4.4). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

Prednisolut ist ein weißes bis cremefarbenes oder gelbes Pulver und ein klares, farbloses Lösungsmittel. Nach Rekonstitution: klare, partikelfreie Lösung mit einem pH-Wert von 6,6–7,5 (Prednisolut 25 mg, 250 mg, 1000 mg) bzw. von 6,4–7,5 (Prednisolut 50 mg, 500 mg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prednisolut wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren bei:

- anaphylaktischem Schock (nach primärer Epinephrin-Injektion)
- Lungenödem durch Inhalation toxischer Substanzen wie Chlorgas, Isocyanate, Schwefelwasserstoff, Phosgen, Nitrosegas, Ozon; ferner durch Magensaftaspiration und durch Ertrinken
- schwerem akuten Asthmaanfall
- Hirnödem, ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis
- Abstoßungskrisen nach Nierentransplantation
- parenteraler Anfangsbehandlung ausgedehnter akuter schwerer Hautkrankheiten (Pemphigus vulgaris, Erythrodermie)
- akuten Blutkrankheiten: autoimmunhämolytische Anämie, akute thrombozytopenische Purpura
- Postmyokardinfarkt-Syndrom (Dressler-Syndrom) bei schwerer bzw. wiederholt aufgetretener Symptomatik ab der 5. Woche nach einem Myokardinfarkt und wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind.
- schweren Infektionskrankheiten, toxischen Zuständen (z.B. Tuberkulose, Typhus), nur neben entsprechender antiinfektiöser Therapie
- akuter Nebennierenrindeninsuffizienz: Addison-Krise
- Pseudokrupp.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

<u>Dosierung</u>

Die Therapie mit Glukokortikoiden beginnt im Allgemeinen mit hohen Dosierungen, die im Rahmen der Notfalltherapie zumeist parenteral verabreicht werden. Je nach Indikation und Schwere des Falles wird die Anfangsdosis einige Tage weiter beibehalten, langsam abgebaut (ausgeschlichen) oder bis zur notwendigen Erhaltungsdosis, die durchaus oral verabreicht werden kann, reduziert.

Die Dosierung von Prednisolut richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes und der individuellen Reaktion des Patienten. Als Dosierungsrichtlinien können gelten:

Anaphylaktischer Schock (nach primärer Epinephrin-Injektion)
Nach primärer Epinephrin-Injektion (Hinweise zu Anwendungsgebieten, Dosierung und Art der Anwendung, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der aktuellen Fachinformation der verwendeten Epinephrin Injektionslösung zu entnehmen und zu berücksichtigen) 1000 mg Prednisolon i.v. applizieren (bei Kindern 250 mg), anschließend Volumensubstitution und evtl. Beatmung; die Epinephrin- und Prednisolon-Injektionen können bei Bedarf wiederholt werden.

Lungenödem durch Inhalation toxischer Substanzen; ferner durch Magensaftaspiration und durch Ertrinken
Initialdosis von 1000 mg Prednisolon i.v. (bei Kindern 10 – 15mg/kg KG), evtl. nach 6, 12 und 24 Stunden wiederholen. Anschließend 2 Tage je 150 mg und 2 Tage je 75 mg Prednisolon i.v. über den Tag verteilt (bei Kindern 2 mg/kg KG bzw. 1 mg/kg KG). Danach stufenweise abbauen mit Übergang auf inhalative Therapie.

Schwerer akuter Asthmaanfall
Erwachsene: Initial 100 bis 500 mg Prednisolon i.v., dann Weiterbehandlung mit der gleichen oder niedrigeren Dosis in ca. 6-stündigen Abständen, danach langsame Dosisreduktion bis zur Erhaltungsdosis.
Bei Kindern frühzeitig 2 mg Prednisolon/kg KG i.v., danach 1 bis 2 mg/kg KG i.v. alle 6 Stunden bis zur Besserung. Gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatatoren.

Hirnödem
Bei Prophylaxe oder Behandlung eines akuten Hirnödems initial 250 – 1000 mg Prednisolon i.v. (wenn kein Dexamethasondihydrogenphosphat für die parenterale Initialtherapie vorhanden ist), dann Weiterbehandlung mit 8 – 16 mg Dexamethasondihydrogenphosphat i.v. in 2- bis 6-stündigen Abständen.

Abstoßungskrisen nach Nierentransplantation
Zusätzlich zur Basistherapie 1.000 mg-Stöße Prednisolon i.v. je nach Schwere des Falles an 3 – 7 Folgetagen.

Parenterale Anfangsbehandlung ausgedehnter akuter schwerer Hautkrankheiten und akuter Blutkrankheiten: autoimmunhämolytische Anämie, akute thrombozytopenische Purpura
40 – 250 mg Prednisolon i.v., in Einzelfällen bis 400 mg als Tagesdosis.

Postmyokardinfarkt-Syndrom (Dressler-Syndrom)
50 mg Prednisolon i.v. pro Tag als Anfangsdosis, danach vorsichtige Dosisreduktion.

Schwere Infektionskrankheiten, toxische Zustände (z.B. Tuberkulose, Typhus)
100 – 500 mg Prednisolon i.v. als Tagesdosis zusätzlich zur Antibiotikatherapie.

Akute Nebennierenrindeninsuffizienz: Addison-Krise
25 – 50 mg Prednisolon i.v. als Anfangsdosis; bei Bedarf orale Weiterbehandlung mit Prednison oder Prednisolon und ggf. Kombination mit einem Mineralokortikoid.

Pseudokrupp
Bei schweren Verlaufsformen sofort 3 – 5 mg/kg KG i.v., evtl. Wiederholungen nach 2 – 3 Stunden.

<u>Art der Anwendung</u>

Zur intravenösen Anwendung
Prednisolut kann i.v. injiziert oder infundiert werden. Die intramuskuläre Gabe soll nur ausnahmsweise erfolgen, wenn kein intravenöser Zugang vorhanden ist.

Der direkten intravenösen Applikation bzw. Injektion in den Infusionsschlauch ist der Vorzug vor einer Infusion zu geben.

Prednisolut ist für den einmaligen direkten Gebrauch nach der Rekonstitution vorgesehen. Die Ampullen/ Durchstechflaschen sind nicht für den wiederholten Gebrauch geeignet.

Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung, siehe Abschnitt 6.6.

Für Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Einzelfällen wurden bei Anwendung von Prednisolut schwere anaphylaktische Reaktionen mit Kreislaufversagen, Herzstillstand, Arrhythmien, Bronchospasmus und/oder Blutdruckabfall oder -anstieg beobachtet.

Die Behandlung mit Prednisolut kann durch die Immunsuppression zu einem erhöhten Risiko für bakterielle, virale, parasitäre, opportunistische sowie Pilzinfektionen führen. Die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion kann verschleiert und somit die Diagnostik erschwert werden. Latente Infektionen, wie Tuberkulose oder Hepatitis B, können reaktiviert werden.

Eine Therapie mit Prednisolut sollte nur unter strengster lndikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektiöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

- akuten Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- HBsAG-positiver chronisch-aktiver Hepatitis
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen
- systemischen Mykosen und Parasitosen (z.B. Nematoden)
- Patienten mit Verdacht auf oder bestätigter Strongyloidiasis (Zwergfadenwurmbefall): Glukokortikoide können zur Aktivierung und Massenvermehrung der Parasiten führen
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- akuten und chronischen bakteriellen Infektionen
- bei Tuberkulose in der Anamnese (cave Reaktivierung!) Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz.

Zusätzlich sollte eine Therapie mit Prednisolut nur unter strenger Indikationsstellung und Überwachung, ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulzera
- Osteoporose
- schwerer Herzinsuffizienz
- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus
- schwerer Leberinsuffizienz
- schwerer Niereninsuffizienz
- Hypothyreoidismus
- psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch) einschließlich Suizidalität: neurologische oder psychiatrische Überwachung wird empfohlen
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf Prednisolut nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, mit Abszessen oder eitrigen Entzündungen
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ).

Die Zeichen einer peritonealen Reizung nach gastrointestinaler Perforation können bei Patienten, die

hohe Dosen von Glukokortikoiden erhalten, fehlen.

Das Risiko von Sehnenbeschwerden, Tendinitis und von Sehnenrupturen ist erhöht, wenn Fluorchinolone und Glukokortikoide zusammen verabreicht werden.

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Insbesondere gefährdet sind immunsupprimierte Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Prednisolut Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg bei höheren Dosierungen der Kortikoide beeinträchtigt werden kann.

Eine gleichzeitig bestehende Myasthenia gravis kann sich anfangs unter der Behandlung mit Prednisolut verschlechtern.

Während oder nach der intravenösen Gabe von hohen Dosen von Prednisolon kann es gelegentlich zu Bradykardien kommen, die nicht unbedingt mit der Geschwindigkeit oder der Dauer der Verabreichung zusammenhängen.

Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natrium-Restriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel ist zu überwachen.

Kommt es während der Behandlung zu besonderen körperlichen Belastungen, wie fieberhaften Erkrankungen, Unfällen oder Operationen, kann eine vorübergehende Steigerung der täglichen Kortikoid-Dosis notwendig werden.

Bei Prednisolut handelt es sich um ein Arzneimittel zur kurzfristigen Anwendung. Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung über einen längeren Zeitraum sind bei Beendigung oder gegebenenfalls Abbruch einer längerfristigen Verabreichung wie auch bei anderen Glukokortikoiden an folgende Risiken zu denken: Exacerbation bzw. Rezidiv der Grundkrankheit, akute Nebennierenrinden-Insuffizienz und Cortison-Entzugssyndrom.

Phäochromozytom-Krise
Nach der Anwendung von Kortikosteroiden wurde vom Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Kortikosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Sklerodermiebedingte renale Krise
Vorsicht ist bei Patienten mit systemischer Sklerose aufgrund einer erhöhten Inzidenz (möglicherweise tödlicher) sklerodermiebedingter renaler Krisen mit Hypertonie und einer verringerten Harnausscheidung bei einer täglichen Dosis von 15 mg oder mehr Prednisolon geboten. Daher sollten der Blutdruck und die Nierenfunktion (S-Kreatinin) routinemäßig überprüft werden. Wenn Verdacht auf eine renale Krise besteht, sollte der Blutdruck sorgfältig überwacht werden.

Sehstörung
Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

<u>Kinder über 6 Jahre und Jugendliche</u>
In der Wachstumsphase von Kindern sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Prednisolut sorgfältig erwogen werden.

<u>Ältere Patienten (ab 65 Jahren)</u>

Da ältere Patienten ein erhöhtes Osteoporoserisiko haben, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Prednisolut sorgfältig erwogen werden.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Prednisolut 25 mg/50 mg

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

Prednisolut 250 mg

Dieses Arzneimittel enthält 23,94 mg Natrium, entsprechend 1,12 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Nahrungsaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Prednisolut 500 mg

Dieses Arzneimittel enthält 31,41 mg Natrium, entsprechend 1,57 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Nahrungsaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Prednisolut 1000 mg

Dieses Arzneimittel enthält 59,11 mg Natrium, entsprechend 2,96 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Nahrungsaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss auf die Wirkung von Prednisolut

Verstärkung der Wirkung

Östrogene (z.B. Ovulationshemmer):
Verlängerung der Halbwertzeit von Glukokortikoiden, welches die Kortikoidwirkung verstärken kann.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte (z.B. Ketoconazol und Itraconazol) ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Immunsuppressive Substanzen:
Erhöhte Infektionsgefahr und mögliche Verschlimmerung oder Manifestation latenter Infektionen.

Bei Einnahme von Prednisolut zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Lakritze (Süßholz): Hemmung des Kortikosteroidmetabolismus durch Lakritze. Es besteht ein vergrößertes Risiko für Kortikosteroidnebenwirkungen.

Abschwächung der Wirkung

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon:
Die Kortikoidwirkung kann vermindert werden.

Ephedrin:
Durch einen beschleunigten Glukokortikoid-Metabolismus kann deren Wirksamkeit vermindert werden.

Einfluss auf die Wirkung anderer Arzneimittel durch Prednisolut

Verstärkung der Wirkung

ACE-Hemmstoffe:
Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutbildveränderungen.

Herzglykoside:
Die Glycosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxantien:
Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.

Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin:
Die Gefahr von Magen-Darm-Blutungen wird erhöht.

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien:
Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

Atropin, andere Anticholinergika:
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Prednisolut ist ein zusätzlicher Anstieg des Augeninnendrucks möglich.

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin:
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myopathien, Kardiomyopathien.

Ciclosporin:
Die Blutspiegel von Ciclosporin werden erhöht: Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.

Fluorchinolone:
Es besteht ein erhöhtes Risiko für Sehnenbeschwerden.

Abschwächung der Wirkung

Antidiabetika:
Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarinderivate:
Die Antikoagulanzienwirkung kann abgeschwächt werden.

Praziquantel:
Durch Kortikosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.

Somatropin: Die Wirkung von Somatropin kann bei Langzeitbehandlung mit Prednisolut vermindert werden.

Protirelin:
Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.

<u>Einfluss auf Untersuchungsmethoden</u>

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

<u>Schwangerschaft</u>

Während der Schwangerschaft soll die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Prednisolon führt im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe Abschnitt 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen

bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Werden Glukokortikoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Stillzeit

Prednisolon geht in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem ist die Indikation in der Stillzeit streng zu stellen. Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen erforderlich, ist abzustillen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bisher liegen keine Hinweise vor, dass Prednisolut die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt. Gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.
Da über Nebenwirkungen wie Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebssteigerung, Psychosen, Manie, Halluzinationen, Affektlabilität, Angstgefühle und Suizidalität bei Patienten, die Prednisolut erhielten, berichtet wurden, sollten Patienten Vorsicht walten lassen, bevor sie ein Fahrzeug steuern, Maschinen bedienen oder sich an gefährlichen Aktivitäten beteiligen, bis sie sicher sind, dass Prednisolut die Ausführung der Tätigkeiten nicht negativ beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen können auftreten, die sehr stark von Dosis und Therapiedauer abhängig sind und deren Häufigkeit daher hier nicht angegeben werden kann:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Maskierung von Infektionen, Manifestation und Exazerbation von Virusinfektionen, Pilzinfektionen, bakterieller, parasitärer sowie opportunistischer Infektionen, Aktivierung einer Strongyloidiasis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie

Erkrankungen des Immunsysytems
Allergische Reaktionen (z.B. Arzneimittelexanthem), schwere anaphylaktoide Reaktionen (wie Arrhythmien, Bronchospasmen, Hypo- oder Hypertonie, Kreislaufkollaps, Herzstillstand), Schwächung der Immunabwehr

Endokrine Erkrankungen
Adrenale Suppression und Induktion eines Cushing Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen!), Gewichtszunahme, verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen
Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebssteigerung, Psychosen, Manie, Halluzinationen, Affektlabilität, Angstgefühle, Schlafstörungen, Suizidalität

Erkrankungen des Nervensystems
Pseudotumor cerebri, Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie

Augenerkrankungen
Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen
Bradykardie (nach Anwendung hoher Dosen)

Gefäßerkrankungen
Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, Vaskulitis, erhöhte Kapillarfragilität

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Magen-Darm-Ulzera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Striae rubae, Hautatrophie, Petechien, Ekchymose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Arzneimittelexanthem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Muskelatrophie und -schwäche, Myopathie, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzzeitiger Anwendung möglich), Sehnenbeschwerden, Sehnenentzündung, Sehnenrupturen, aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens), Wachstumshemmung bei Kindern

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sklerodermiebedingte renale Krise
Das Auftreten sklerodermiebedingter renaler Krisen variiert in den verschiedenen Subpopulationen. Das höchste Risiko wurde bei Patienten mit diffuser systemischer Sklerose berichtet. Das niedrigste Risiko wurde bei Patienten mit begrenzter systemischer Sklerose (2 %) und juveniler systemischer Sklerose (1 %) berichtet.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Störungen der Sexualhormonsekretion (in Folge davon Auftreten von: Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz)

Bei Prednisolut handelt es sich um ein Arzneimittel zur kurzfristigen Anwendung. Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung von Prednisolut über einen längeren Zeitraum sind weitere Nebenwirkungen zu beachten, wie sie für Glukokortikoid-haltige Arzneimittel zur Langzeitanwendung beschrieben sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome:
Akute Intoxikationen mit Prednisolon sind nicht bekannt. Bei Überdosierungen ist mit verstärkten Nebenwirkungen insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen (s. Abschnitt 4.8).

Therapie:
Ein Gegenmittel zu Prednisolon ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, Rein, Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB06

Prednisolon ist ein nichtfluoriertes Glukokortikoid zur systemischen Therapie. Prednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.

Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Prednisolon das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei etwa 5 mg Prednisolon 20 mg Hydrocortison. Wegen der nur geringen mineralokortikoiden Wirkung von Prednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der NNR-Funktion zusätzlich ein Mineralokortikoid gegeben werden.

Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Prednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Kortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Kortikotrophin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralokortikoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden.

In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Prednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z.B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).

Längerdauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der NNR.

Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene und beim Prednisolon noch nachweisbare mineralotrope Effekt kann eine Überwachung der Serumelektrolyte erfordern.

Die Wirkung von Prednisolon bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität. Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde: Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf ß2-Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der intravenösen Injektion von Prednisolon-21-hydrogensuccinat setzt die Esterspaltung sofort ein, so dass schon 5 Minuten nach der Injektion Plasmaspiegel des freien Prednisolons gemessen werden können. Nach der intramuskulären Applikation von Prednisolon-21-hydrogensuccinat erfolgt die Resorption rasch und vollständig. Bei normalen Kreislaufverhältnissen ist sie oft schon nach 30 – 60 Minuten beendet. Gleichzeitig mit der Resorption beginnt die Hydrolyse des Esters.

Prednisolon wird reversibel an das spezifische Transportglobulin Transcortin und zum größten Teil an Plasmaalbumine gebunden. Im Bereich sehr hoher Dosen zirkuliert der größte Anteil frei, d. h. nicht an Eiweiß gebunden, im Blut. Bei Hypalbuminämien steigt der Anteil des ungebundenen (wirksamen) Kortikoids. Prednisolon kann die Blut-Liquor-Schranke passieren und erreicht im Liquor etwa $^{1}/_{10}$ der

Plasmakonzentration.

Die Serumeliminationshalbwertszeit beträgt beim erwachsenen Menschen zwischen 150 und 220 Minuten. Prednisolon-21-hydrogensuccinat wird zum größten Teil im Urin in Form des freien Prednisolon-Alkohols ausgeschieden. Außerdem erscheint in den ersten Stunden nach intravenöser Injektion unhydrolysierter Ester im Urin. Bevorzugt zu späteren Zeitpunkten lassen sich verschiedene Metaboliten nachweisen. Nach Konjugation mit Glukuron- oder Schwefelsäure in der Leber erfolgt die Ausscheidung der Metaboliten hauptsächlich durch die Nieren. Nierenschäden beeinflussen die Prednisolon-Elimination nicht wesentlich. Bei schweren Lebererkrankungen, z.B. Hepatitis, Leberzirrhose, aber auch bei Schwangerschaft oder Östrogenapplikation, ist die Eliminationshalbwertszeit der Glukokortikoide verlängert.

Wie alle Glukokortikoide kann auch Prednisolon die Plazentaschranke passieren.

Prednisolon geht in geringen Mengen in die Muttermilch über; die translaktale Passage beträgt 0,07-0,23 % der Einzeldosis pro 1 l Milch. Bei Dosen bis zu 10 mg/Tag liegt die über die Muttermilch aufgenommene Menge wohl unter der Nachweisgrenze. Da das Milch/Plasma-Konzentrationsverhältnis bei höheren Dosen ansteigt (25 % der Serumkonzentrationen in der Milch bei 80 mg/Tag Prednisolon), empfiehlt sich in diesen Fällen das Abstillen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Untersuchungen zur Akuttoxikologie von Prednisolon an der Ratte ergaben eine LD_{50} (Todeseintritt innerhalb von 7 Tagen) nach Einmalapplikation von 240 mg Prednisolon/kg.

Subchronische / chronische Toxizität
Licht- und elektronenmikroskopische Veränderungen an Langerhans-Inselzellen von Ratten wurden nach täglichen i.p. Gaben von 33 mg/kg über 7 bis 14 Tage an Ratten gefunden. Beim Kaninchen konnten experimentelle Leberschäden durch tägliche Gabe von 2 – 3 mg/kg über zwei bis vier Wochen erzeugt werden. Histotoxische Wirkungen im Sinne von Muskelnekrosen wurden nach mehrwöchiger Verabreichung von 0,5 – 5 mg/kg an Meerschweinchen und von 4 mg/kg an Hunden referiert.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
Prednisolon ist nur unzureichend auf mutagene Wirkungen untersucht. Es liegen vorläufige Hinweise auf eine mutagene Wirkung vor. Die Relevanz dieser Befunde ist bisher nicht abgeklärt. Langzeitstudien am Tier auf eine kanzerogene Wirkung von Prednisolon liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität
Prednisolon ruft im Tierversuch bei Mäusen, Hamstern und Kaninchen Gaumenspalten hervor. Bei parenteraler Verabreichung traten bei Ratten geringfügige Anomalien an Schädel, Kiefer und Zunge auf. Intrauterine Wachstumsstörungen wurden beobachtet.

Bei einer Anwendung von hohen Prednisolon-Dosen für einen längeren Zeitraum (30 mg/Tag für mindestens 4 Wochen) sind reversible Störungen der Spermatogenese beobachtet worden, die nach Absetzen des Arzneimittels noch mehrere Monate anhielten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumhydrogencarbonat

Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Infusionslösungen, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution

Prednisolut 25 mg/50 mg

Die gebrauchsfertige Injektionslösung ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampullen erfolgen. Nicht verbrauchte Restmengen sind zu verwerfen.

Zur Infusion bestimmte Mischungen mit einer Glukose-Lösung 5 %, Ringerlösung oder isotonischen Kochsalzlösung, sind innerhalb von 6 Stunden zu verabreichen.

Prednisolut 250 mg/500 mg/1000 mg

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Injektionslösung zum sofortigen Gebrauch bestimmt. Wird die Zubereitung nicht sofort verabreicht, so liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten.

Zur Infusion bestimmte Mischungen mit einer Glukose-Lösung 5 %, Ringerlösung oder isotonischen Kochsalzlösung, sind innerhalb von 6 Stunden zu verabreichen.

Die Durchstechflaschen sind nicht zur Mehrfachentnahme geeignet.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Prednisolut 25 mg/50 mg/500 mg/1000 mg

Die Ampulle/Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Prednisolut 250 mg

Nicht über 25° C lagern.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Prednisolut 25 mg

Ampulle aus farblosem Glas vom Typ I mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und
Ampulle aus farblosem Glas vom Typ I mit 2 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) in Packungen mit

1 Ampulle mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel

3 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und 3 Ampullen mit Lösungsmittel.

Prednisolut 50 mg

Ampulle aus farblosem Glas vom Typ I mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und
Ampulle aus farblosem Glas vom Typ I mit 2 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) in Packungen mit

1 Ampulle mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und 1 Ampulle mit Lösungsmittel

3 Ampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und 3 Ampullen mit Lösungsmittel.

Prednisolut 250 mg

Durchstechflasche aus farblosem Glas vom Typ I mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und Ampulle aus farblosem Glas vom Typ I mit 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) in Packungen mit

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und
1 Ampulle mit Lösungsmittel

3 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und
3 Ampullen mit Lösungsmittel.

Prednisolut 500 mg

Durchstechflasche aus farblosem Glas vom Typ I mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und Ampulle aus farblosem Glas vom Typ I mit 5 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) in Packungen mit

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und
1 Ampulle mit Lösungsmittel

3 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und
3 Ampullen mit Lösungsmittel.

Prednisolut 1000 mg

Durchstechflasche aus farblosem Glas vom Typ I mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und Ampulle aus farblosem Glas vom Typ I mit 10 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) in Packungen mit

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/Infusionslösung und
1 Ampulle mit Lösungsmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung: siehe auch Abschnitt 4.2 „Art der Anwendung“.

Herstellung der Injektionslösung
Prinzipiell ist Prednisolut in gelöster Form zum sofortigen Verbrauch bestimmt. Zur Rekonstitution des Pulvers darf ausschließlich das beiliegende Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) verwendet werden. Das Lösungsmittel unmittelbar vor der Anwendung in die Ampulle bzw. Durchstechflasche mit Pulver einspritzen und bis zum Auflösen schwenken.

Herstellung einer Infusionslösung

Die hergestellte Injektionslösung ist bei Mischung mit folgenden handelsüblichen Infusionslösungen bei Raumtemperatur für 6 Stunden haltbar:

- Glukose-Lösung 5 %
- Isotonische Kochsalzlösung
- Ringerlösung.

Die Injektionslösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungsmitteln oder Infusionslösungen gemischt werden.

Für eine Infusion wird das Präparat zuerst unter aseptischen Bedingungen nach obiger Vorschrift gelöst und dann mit einer der aufgeführten Infusionslösungen gemischt. Bei der Herstellung von Mischungen mit Infusionslösungen ist eine Kontamination durch Mikroorganismen zu vermeiden.

Bei Kombination mit Infusionslösungen sind die Informationen der jeweiligen Hersteller über ihre Infusionslösungen, so auch zur Kompatibilität, zu Gegenanzeigen, Neben- und Wechselwirkungen, zu beachten.

Vorsichtsmaßnahmen zur Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm GmbH
Kleeblattgasse 4/13
1010 Wien
Tel.: +43/1/3 19 30 01-0
Fax: +43/1/3 19 30 01-40

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Prednisolut 25 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 135058

Prednisolut 50 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 135059

Prednisolut 250 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 135061

Prednisolut 500 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 135062

Prednisolut 1000 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: Z.Nr.: 135063

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.Oktober 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.01.2019

10. STAND DER INFORMATION

10/2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.