

# Prednison Galepharm

Galepharm AG

## AMZV

### Zusammensetzung

Wirkstoff: Prednisonum.

Hilfsstoffe: Excipients pro compresso.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tabletten zu 5 mg, 20 mg bzw. 50 mg Prednisonum.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

**Allergische Erkrankungen:** schwere bzw. invalidisierende und gegen konventionelle Behandlungen refraktäre allergische Zustände, wie schweres Asthma bronchiale, schwere chronische allergische Rhinitis, Reaktionen einer Arzneimittelüberempfindlichkeit (Stevens-Johnson- und Lyell-Syndrom).

**Rheumatische Erkrankungen:** akute Schübe oder Exazerbationen von rheumatischen Erkrankungen, wenn diese Erkrankungen durch nicht-steroidale Antirheumatika nicht ausreichend beherrscht werden können, wie akutes rheumatisches Fieber mit Begleiterkrankungen, chronische Polyarthrit, Spondylitis ankylosans, Polymyalgia rheumatica, posttraumatische Osteoarthritis, Synovitis bei Osteoarthritis, Riesenzellerarteriitis.

**Kollagenosen (Immunkomplex-Krankheiten):** akute Schübe von systemischem Lupus erythematoses, systemischer Dermatomyositis (Polymyositis), Wegener-Granulomatose.

**Hautkrankheiten:** bullöse Dermatitiden, Mycosis fungoides, schwere Psoriasis, akute Schübe von Pemphigus vulgaris und Erythema nodosum, schwere Formen einer atopischen Dermatitis.

**Endokrine Störungen:** zusätzlich zur Verabreichung eines Mineralokortikoids bei NNR-Insuffizienz (das Mittel der Wahl ist hier Hydrocortison oder Cortison; bei Kindern ist die Substitution mit einem Mineralokortikoid besonders wichtig und bei totalem NNR-Ausfall ist die Zugabe eines Mineralokortikoids unerlässlich); granulomatöse (akute, nicht eitrige) Thyreoiditis.

**Augenkrankheiten:** schwere akute und chronische allergisch-entzündliche Krankheiten wie allergische Konjunktivitis, Iritis, Iridocyclitis, Keratitis disciformis, Chorioretinitis, diffuse Uveitis posterior, Optikusneuritis.

**Leber- und Magen-Darm-Erkrankungen:** bei akuten Schüben von Colitis ulcerosa, manifester Enteritis regionalis Crohn und schwerer infektiöser Hepatitis.

**Nephrotisches Syndrom:** bei ödematösen Zuständen zur Diurese-Einleitung und Reduktion der Proteinurie beim nichturämischen idiopathischen nephrotischen Syndrom oder als Folge eines Lupus erythematoses.

**Sonstige Erkrankungen:** zur Palliativbehandlung von Leukämien und Lymphomen bei Erwachsenen und von akuten Leukämien bei Kindern, des Weiteren zur Palliativbehandlung von symptomatischer Sarkoidose, idiopathischer Thrombocytopenie, autoimmuner hämolytischer Anämie, kongenitaler (erythroider) hypoplastischer Anämie sowie bei Transplantat-Abstoßungsreaktionen bzw. -krisen.

### Dosierung/Anwendung

Eine Kortikosteroidtherapie ergänzt in der Regel eine Basistherapie, ersetzt diese aber nicht.

Prednison muss individuell nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung sowie nach dem jeweiligen Ansprechen des Patienten dosiert werden. Zur Minderung der unerwünschten Wirkungen von Prednison Galepharm müssen folgende Therapie-Richtlinien beachtet werden:

Es sollte immer die niedrigste therapeutisch erforderliche Dosis angestrebt werden. Zwar ist die kurzzeitige, hochdosierte Glukokortikoid-Gabe (bis zu 10 Tagen) nicht bedenklich, doch sollte eine initial hohe Dosis innerhalb kurzer Zeit auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis abgebaut werden. Die Initialbehandlung schwerer akuter, lebensbedrohender Krankheitszustände, wie Status asthmaticus, anaphylaktischer Schock oder akutes Hirnödem, erfordert die intravenöse Verabreichung eines löslichen Kortikosteroids. Es wird auf die Arzneimittelinformationen geeigneter Präparate hingewiesen. Wenn die Behandlung der Krankheit länger als einige Tage erfolgt, muss die Dosierung schrittweise auf eine Erhaltungsdosis von weniger als der zweifachen Cushing Schwellendosis reduziert oder allmählich abgesetzt werden (Cushing Schwellendosis für Prednison: 7,5 mg).

Wenn bei einer chronischen Erkrankung eine Spontanremission eintritt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Für den Fall, dass Prednison Galepharm eine Therapie mit einem anderen Glukokortikoid ersetzen soll, sind die Äquivalenzdosen zu berücksichtigen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Die Initialdosierung ist von der zu behandelnden Krankheit abhängig und beträgt üblicherweise 5–60 mg/Tag, in akuten oder besonders schweren Fällen, welche eine rasche Besserung erfordern, sind jedoch auch wesentlich höhere Dosen zulässig und können kurzfristig unumgänglich sein.

Für die **Kurzzeit-Therapie** von schweren akuten Zuständen, wie schweres Bronchialasthma oder eine Transplantat-Abstoßungsreaktion, soweit sie noch eine orale Verabreichung gestatten, liegt die Anfangsdosis bei 100–200 mg/Tag und wird in mindestens 4 Einzelgaben (die ersten 1–2 Gaben mittels eines intravenös applizierbaren Prednisolons) verabreicht. In gewissen Fällen können jedoch kurzfristig Dosen bis 1500 mg/Tag erforderlich sein. Eine hochdosierte Therapie mit Prednison sollte jedoch nur so lange fortgesetzt werden, bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, üblicherweise nicht länger als 48–72 Stunden. Nach Gabe sehr hoher Dosen während weniger Tage kann die Therapie ohne Gefahren abrupt abgesetzt werden.

Bei **akuten, nicht lebensbedrohlichen Krankheiten** variiert die Dosis zwischen 15–30 mg/Tag; jedoch können bei einigen Patienten höhere Dosen erforderlich sein.

Chronische, möglicherweise infauste Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematoses, Pemphigus, symptomatische Sarkoidose): Anfangsdosis: 15–30 mg/Tag; manche Patienten benötigen eventuell mehr.

Bei **chronischen, im Allgemeinen nicht lebensbedrohlichen Krankheiten** beginnt man mit einer niedrigen Dosis von 5–10 mg/Tag und steigert stufenweise bis zur unteren Grenze derjenigen Menge, welche den gewünschten Grad der symptomatischen Besserung bewirkt.

Eine **Langzeitbehandlung** sollte nur nach sorgfältiger Beurteilung von Nutzen und Risiko durchgeführt werden. Sollte sich eine Langzeitbehandlung als notwendig erweisen, sind die Patienten sorgfältig auf Zeichen zu überwachen, die eine Verringerung der Dosierung oder ein Absetzen der Medikation erforderlich machen, wobei auch entschieden werden sollte, ob eine tägliche oder eine intermittierende Therapie angezeigt ist.

Auch sollen die üblichen Laboruntersuchungen wie Harnanalyse, Blutzucker zwei Stunden nach dem Essen, Blutdruckmessung und Körpergewicht sowie eine Thoraxaufnahme in regelmässigen Abständen durchgeführt werden. Unter hohen Dosen ist auch die Bestimmung des Serumkaliums ratsam.

Wie jede Glukokortikoidtherapie darf auch eine Behandlung mit Prednison, wenn sie eine Dauer von 8–10 Tagen überschreitet, nicht plötzlich abgebrochen, sondern sie muss durch eine langsame, stufenweise Verringerung der Tagesdosen beendet werden, um ein akutes Wiederaufbrechen der Krankheit und eine Nebennierenrindeninsuffizienz (Glukokortikoid-Entzugssyndrom) zu vermeiden. Dabei steht am Ende des Ausschleichens die Anpassung der Dosierung an den zirkadianen Inkretionsrhythmus.

Des Weiteren muss beachtet werden, dass die gestörte Stressreaktion unter Glukokortikoid-Langzeittherapie eine Anpassung der Kortikoiddosis an Stressbedingungen notwendig macht: bei Allgemeinerkrankungen: Verdopplung, eventuell Verdreifachung der zuletzt gegebenen Dosis, bei kleinen Eingriffen: vor Beginn 100 mg Hydrocortison i.v.; bei mittelgrossen Eingriffen: vor Operation 100 mg Hydrocortison i.v. und dann alle 6 Stunden je 100 mg Hydrocortison während 24 Stunden; bei grossen operativ-chirurgischen Eingriffen: vor Operationsbeginn 100 mg Hydrocortison und dann alle 6 Stunden mindestens während 72 Stunden. Weitere Behandlung je nach Verlauf.

Falls nach einer angemessenen Behandlungsdauer keine zufriedenstellende therapeutische Wirkung eintritt, sollte Prednison Galepharm abgesetzt und eine andere etablierte Behandlung eingeleitet werden.

#### Korrekte Art der Einnahme

Die übliche Dosis von 5–60 mg/Tag kann wie folgt verabreicht werden: fortlaufend (2–4 über den Tag verteilte Einnahmen), zirkadian (die gesamte Tagesdosis am Morgen), alternierend (die doppelte Tagesdosis jeden zweiten Tag) oder intermittierend (Behandlungszyklen von 3 Tagen Behandlung und 4 therapiefreien Tagen).

Bei länger andauernden Behandlungen trägt die alternierende Dosierung dazu bei, das Risiko einer sekundären NNR-Insuffizienz herabzusetzen, und die alternierende und die intermittierende Dosierung verringern das Risiko von Wachstumsstörungen bei Kindern.

Bei speziellen Therapiezielen (z.B. Prophylaxe von nächtlichen Asthma-Schüben) ist eine Aufteilung mit zusätzlicher abendlicher Gabe möglich.

Bei höheren Dosen als 20 mg Prednison/Tag kann die Anpassung der Dosierung an den zirkadianen Rhythmus ausser Betracht bleiben. Ausserdem ist durch die mittellange Halbwertszeit von Prednison eine Anpassung an den zirkadianen Inkretionsrhythmus nur begrenzt möglich.

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

**Pädiatrie**

Bei Kleinkindern und Kindern sind im Allgemeinen geringere Dosen als die oben angegebenen ausreichend, doch sollte die Dosierung mehr auf die Schwere der Krankheit als auf Alter, Körpergewicht oder Körpergrösse abgestellt werden, und sie sollte zirkadian geschehen.

**Als Richtlinie gilt**

0 bis 1 Jahr: 25% der Erwachsenenendosis.

2 bis 7 Jahre: 50% der Erwachsenenendosis.

8 bis 12 Jahre: 75% der Erwachsenenendosis.

Bei der Langzeittherapie mit Steroiden ist bei Kindern dosisabhängig nach 2–3 Monaten mit einem Wachstumsstillstand zu rechnen; ist die Steroidtherapie unentbehrlich, sollte bei Andeutung eines Wachstumsstopps die alternierende oder intermittierende Applikationsform versucht werden (siehe unten).

**Hypothyreose/Leberzirrhose**

Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

**Kontraindikationen**

Im Allgemeinen bestehen bei Zuständen, in denen die Verabreichung von Glukokortikoiden lebensrettend sein kann, keine Kontraindikationen.

Für die Substitutionstherapie gibt es keine Kontraindikationen, da unerwünschte Wirkungen nicht auftreten.

Bei Überempfindlichkeit gegen Prednison oder einen der Hilfsstoffe darf das Präparat nicht verwendet werden.

Kontraindikationen bei länger dauernder Anwendung, die über die Notfalltherapie und die Substitution hinausgeht: Magen- und Darmulcera, schwere Osteoporose, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, schwere Hypertonie, psychiatrische Anamnese, Herpes simplex, Herpes zoster (virämische Phase), Herpes corneae, Varizellen, ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen, Poliomyelitis (mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form), Amöbeninfektion, Systemmykosen, Lymphome nach BCG-Impfung, Eng- und Weitwinkelglaukom.

**Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Mögliche Komplikationen unter einer Kortikosteroidtherapie sind von der Höhe der Dosierung und der Dauer der Therapie abhängig. Deshalb sollten für jeden Patienten hinsichtlich Dosierung und Behandlungsdauer Nutzen und Risiko individuell beurteilt werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Da die volle Wirkung von Prednison, wie die aller Glukokortikoide, verzögert (nach 4–8 Stunden) eintritt, darf das Präparat für die Kurzzeittherapie von schweren Krankheitszuständen nicht als Ersatz der konventionellen (sofort wirkenden) Behandlung, sondern nur zusätzlich zu dieser verabreicht werden. Es wird auf die Arzneimittelinformationen solcher Präparate verwiesen. Bei unkomplizierten chronischen Atemwegserkrankungen sollten Glukokortikoide jedoch nicht verwendet werden.

Bei adrenogenitalem Syndrom darf Prednison nur zusammen mit einem Mineralokortikoid verabreicht werden.

Eine Behandlung mit Kortikosteroiden über mehr als 2 Wochen kann durch Hemmung der ACTH-Freisetzung zur NNR-Insuffizienz führen, die bis zur Atrophie der Nebennierenrinde gehen kann. Der Funktionsausfall der Nebennierenrinde kann bis zu einem Jahr und länger dauern und bedeutet für den Patienten ein lebensbedrohendes Risiko in Stress- und Belastungssituationen. Bei Patienten, die während der Kortikosteroidtherapie ungewöhnlichen Belastungen ausgesetzt sind (z.B. Operation, schweres Trauma, schwere Infektion), ist zur Überbrückung vor, während und nach dem belastenden Ereignis zusätzlich die Gabe eines rasch wirkenden Kortikoids angezeigt (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Bei Beendigung einer Langzeitbehandlung erfordert die Vermeidung eines Funktionsausfalls der Nebennierenrinde eine sehr langsame, schrittweise Verringerung der Dosierung.

Bei postmenopausalen und geriatrischen Patienten sollte wegen des erhöhten Risikos einer Osteoporose eine Behandlung mit Glukokortikoiden nur bei strenger Indikationsstellung und nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko durchgeführt werden.

Bei Kindern erfordert eine Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden wegen des Risikos eines vorzeitigen Epiphysenschlusses eine besonders sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko sowie eine sorgfältige Überwachung der Entwicklung und des Wachstums.

Glukokortikoide können Zeichen von Infektionen verschleiern. Zudem können unter Glukokortikoidtherapie neue Infektionen auftreten. Bei schweren Infektionskrankheiten ist daher gleichzeitig für einen ausreichenden antibiotischen bzw. chemotherapeutischen Schutz zu sorgen.

Patienten unter Kortikosteroidtherapie sollten nicht geimpft werden, um das Risiko neurologischer Komplikationen und eine ungenügende Impfantwort zu vermeiden.

Bei Patienten mit latenter Tuberkulose oder Tuberkulinreaktivität ist bei gesicherter Indikation für eine Therapie mit Kortikosteroiden eine engmaschige Kontrolle erforderlich, und bei einer Langzeittherapie sollten diese Patienten eine Chemotherapie erhalten. Bei Patienten mit aktiver fulminanter Tuberkulose oder Miliartuberkulose darf Prednison nur in Kombination mit einer geeigneten tuberkulostatischen Therapie verabreicht werden.

Varizellen, die während einer systemischen Behandlung mit Kortikosteroiden auftreten, können eine schwere Verlaufsform annehmen und insbesondere bei Kindern tödlich enden. Sie erfordern eine sofortige Behandlung, z.B. mit Aciclovir i.v. Bei Risikopatienten ist eine Prophylaxe mit Aciclovir oder eine passive Immunprophylaxe mit Varizella-zoster-Immunglobulin angezeigt.

Eine latente Amöbiase kann durch Glukokortikoide aktiviert werden und ist daher vor der Behandlung auszuschliessen.

Kortikosteroide sollen bei folgenden Erkrankungen nur mit Vorsicht gegeben werden:

unspezifische Colitis ulcerosa mit drohender Perforation;

Herpes simplex-Infektionen des Auges (Gefahr der Hornhautperforation);

Abszesse oder andere eitrige Entzündungen;

Divertikulitis;

frische intestinale Anastomosen;

Epilepsie;

Migräne;

psychotische Erkrankungen in der Anamnese;

Hypothyreose, Leberzirrhose (Verstärkung der Wirkung von Glukokortikoiden);

Thromboseneigung, frischer Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz.

**Vorsicht ist des Weiteren geboten**

– bei Diabetes mellitus wegen des Risikos der Verschlechterung der Glukosetoleranz, und es ist zu beachten, dass ein latenter Diabetes manifest werden kann (Diabetiker benötigen häufig höhere Insulindosen; siehe «Interaktionen»);

– bei Myasthenia gravis und gleichzeitiger Verabreichung von Cholinesterasehemmstoffen, da in solchen Fällen die Wirkung der Cholinesterasehemmer verringert und das Risiko einer Myastheniekrise erhöht wird und Cholinesterasehemmer daher, wenn immer möglich, 24 Stunden vor der Verabreichung eines Kortikosteroids abgesetzt werden sollten (siehe «Interaktionen»);

– bei gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Hypoprothrombinämie;

– bei der kombinierten Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden und Salicylaten wegen des erhöhten Risikos von gastrointestinalen Blutungen und Ulzerationen, die bis zur Perforation gehen können, wobei jede Dosisreduktion des Glukokortikoids wegen des Risikos von Salicylatvergiftungen vorsichtig vorgenommen werden sollte (siehe «Interaktionen»).

Durch den katabolen und anabolen Effekt der Kortikosteroide kann es zu einer negativen Stickstoffbilanz kommen. Deshalb ist auf eine reichliche Eiweisszufuhr zu achten.

**Interaktionen**

**Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAID):** Die ulzerogene Wirkung dieser Substanzen kann verstärkt werden.

**Antibiotika/Antimykotika:** Troleandomycin, Erythromycin und Ketoconazol erhöhen die Wirkungen und Nebenwirkungen von Prednison. Rifampicin kann die Wirksamkeit von Prednison erniedrigen und eine Dosisanpassung notwendig machen.

**Anticholinergika:** Atropin und andere Anticholinergika können einen bereits gesteigerten Augeninnendruck weiter erhöhen.

**Anticholinesterasen:** Neostigmin und Pyridostigmin können eine Myasthenie-Krise auslösen.

**Antidiabetika:** Bei gleichzeitiger Verabreichung von Insulin oder oralen Antidiabetika müssen die Glukosespiegel überwacht, und gegebenenfalls muss die Dosierung der Antidiabetika angepasst werden.

**Antihypertonika:** Die antihypertensive Wirkung kann durch den mineralokortikoiden Wirkungsanteil der Glukokortikoide beeinträchtigt werden, was zu erhöhten Blutdruckwerten führen kann.

**Antikoagulantien:** Die Wirkung von oralen Antikoagulantien oder Heparin kann erhöht oder erniedrigt sein. Die Blutgerinnung ist deshalb zu kontrollieren und die Dosis der Antikoagulantien eventuell anzupassen.

**Antikonvulsiva:** Phenobarbital und Phenytoin können die Wirksamkeit von Prednison erniedrigen. Bei ungenügendem therapeutischem Ansprechen auf Prednison ist dessen Dosierung zu erhöhen.

**Diuretika:** Mit kaliumreduzierenden Diuretika, wie z.B. Furosemid, müssen die Kaliumwerte überwacht werden. Gegebenenfalls muss Kalium substituiert werden.

**Herzglykoside:** Die Toxizität von Digoxin und verwandten Substanzen wird erhöht.

**Impfstoffe:** Lebendvirusimpfstoffe, wie z.B. Poliomyelitis, BCG, Mumps, Masern, Röteln und Pocken, können wegen der immunsupprimierenden Wirkung von Kortikosteroiden erhöht toxisch sein. Es können disseminierte virale Infektionen auftreten. Bei Totvirusimpfstoffen kann die Impfantwort vermindert sein.

**Immunsuppressiva:** Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methotrexat kann durch den synergistischen Effekt eine tiefere Kortikosteroiddosis ausreichend sein. Cyclosporin verringert die Clearance von Kortikosteroiden, vermutlich über eine kompetitive Hemmung der hepatischen mikrosomalen Enzyme und umgekehrt können vor allem in hohen Dosen verabreichte Kortikosteroide den Blutspiegel von Cyclosporin erhöhen. Bei einer solchen Behandlung muss daher der Cyclosporin-Blutspiegel überwacht werden und die Dosis, wenn nötig, angepasst werden.

**Neuromuskuläre Hemmer:** Die Wirkung von Pancuronium kann vermindert sein.

**Östrogene:** Östrogene können die Wirkung von Kortikosteroiden verstärken.

**Psychopharmaka:** Die Wirkungen von Anxiolytika und Antipsychotika können vermindert werden. Die Dosierung der ZNS-aktiven Substanzen muss nötigenfalls angepasst werden.

**Salicylate:** Die Wirksamkeit von Salicylaten kann erniedrigt sein. Bei einer Herabsetzung der Kortikosteroiddosierung kann sich die Toxizität von Salicylaten erhöhen.

**Sympathomimetika:** Die Wirkung und die potentielle Toxizität von Salbutamol werden erhöht.

**Zytostatika:** Die Wirkung von Cyclophosphamid kann abgeschwächt sein.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Reproduktionsstudien bei Tieren haben teratogene Effekte gezeigt, aber man verfügt über keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Bei einer Langzeittherapie während der Schwangerschaft sind intrauterine Wachstumsstörungen nicht auszuschliessen, und bei einer Behandlung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Fötus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionstherapie beim Neugeborenen erforderlich machen kann. Des Weiteren treten bei Müttern, die während der Schwangerschaft mit Steroiden behandelt werden müssen, gehäuft Aborte auf. Deshalb sollte Prednison, wie alle Glukokortikoide, während der Schwangerschaft – besonders in den ersten drei Monaten – nicht verabreicht werden, es sei denn, dies sei unbedingt erforderlich. Dabei sollte bei bestehender Indikation Prednison (oder Prednisolon) allen anderen – und insbesondere den fluoridierten Glukokortikoiden vorgezogen werden, da seine Plazentagängigkeit am geringsten ist.

Die Patientin sollte informiert werden, bei einer vermuteten oder eingetretenen Schwangerschaft unverzüglich den Arzt bzw. die Ärztin zu verständigen.

Prednison tritt in die Muttermilch über, wobei der Spiegel 5–25% der maternalen Plasmakonzentration betragen und u.a. die NNR-Funktion und das Wachstum des Säuglings beeinträchtigen kann. Während der systemischen Anwendung von Kortikosteroiden soll nicht gestillt werden.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Vor allem zu Beginn der Behandlung kann Prednison Galepharm Veränderungen der Konzentrationsfähigkeit verursachen (siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen») und dadurch die Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Bei einer kurzfristigen Behandlung ist das Risiko unerwünschter Wirkungen gering. Es ist jedoch darauf zu achten, dass intestinale Blutungen (oft stressbedingt) durch die Kortikoidanwendung symptomarm verlaufen können.

Bei länger dauernder hochdosierter Therapie, d.h. wenn die Cushing-Schwellendosis (>7,5 mg Prednison pro Tag) überschritten wird, können die bekannten Nebenwirkungen der Glukokortikoide auftreten:

**Blut- und Lymphsystem:** Leukozytose, relative Lymphopenie, Eosinopenie, Thromboembolien.

**Immunsystem:** Maskierung von Infektionen, verringertes oder ausbleibendes Ansprechen auf Hauttests, Aktivierung latenter Infektionen, opportunistische Infektionen, Osteomyelitis, Sepsis, Reaktivierung einer Tuberkulose, Candida albicans, Herpes simplex.

**Endokrine Störungen:** Morbus Cushing, Wachstumshemmung bei Kindern, Gynäkomastie, Amenorrhö, Hemmung der ACTH-Sekretion, Hemmung der Iodaufnahme in die Schilddrüse, sekundäre NNR- und Hypophyseninsuffizienz, verminderte Kohlenhydrattoleranz, Hyperglykämie, Steroiddiabetes, Hyperlipidämie.

**Stoffwechsel und Ernährungsstörungen:** Negative Stickstoffbilanz infolge Eiweissabbaus.

**Psychiatrische Störungen:** Schlaflosigkeit, Euphorie, Depressionen, Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, Verschlimmerung affektiver Störungen und der Neigung zu Psychosen bis zu manifesten Psychosen. Vor allem zu Beginn der Behandlung Veränderungen der Stimmungslage, des Antriebes und der Konzentrationsfähigkeit.

**Nervensystem:** Erhöhter intrakranieller Druck mit Stauungspapille (Pseudotumor cerebri), Konvulsionen, Schwindel, Kopfschmerzen.

**Augen:** Erhöhter Augeninnendruck, Glaukom, subkapsulärer Katarakt, Konjunktivitis.

**Herz:** Myokardruptur nach kürzlichem Infarkt, Hypertonie

**Gastrointestinale Störungen:** Ulcus pepticum mit möglicher Perforation und Blutung (häufig ohne die typische Symptomatik), Dünn- und Dickdarm-Perforationen, Pankreatitis, ulzeröse Oesophagitis, vermehrter Appetit, Gewichtszunahme, Übelkeit, Erbrechen.

**Haut:** Atrophische Veränderungen, verzögerte Wundheilung mit erhöhter Infektanfälligkeit, dünne Haut, Striae, Akne, Hirsutismus, Erythem, allergische Dermatitis, Urtikaria, Hypo- oder Hyperpigmentierung.

**Muskelskelettsystem:** Muskelschwäche, Muskelschwund, Steroidmyopathie, Osteoporose (Wirbelkompressionssyndrome bis zu Kompressionsfrakturen, besonders bei Frauen in der Menopause), Spontanfrakturen, Sehnenrupturen, Gelenkdestruktion durch Hemmung der Kollagensynthese, Steroidpseudorheumatismus, aseptische Knochennekrose.

**Niere und ableitende Harnwege:** Natriumretention, Wasserretention, Kaliumverlust, Calciumverlust, Phosphatverlust, hypokaliämische Alkalose, Ketoazidose.

**Allgemeine Störungen:** Überempfindlichkeitsreaktionen, in seltenen Fällen bis zu anaphylaktischen Reaktionen mit Hypotonie, Kreislaufkollaps und/oder Bronchospasmus.

### **Überdosierung**

Die akute Toxizität von Glukokortikoiden ist gering, und durch akute Überdosierung hervorgerufene Intoxikationen wurden bisher nur selten beobachtet.

Für den Fall einer Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot, die Behandlung ist symptomatisch.

Bei einer chronischen Überdosierung ist mit einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen und der unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» beschriebenen Risiken zu rechnen.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: H02AB07

Die vielfältigen Wirkungen der Glukokortikoide dienen der physiologischen Adaptation des Organismus an Stresssituationen. Das Spektrum umfasst neben einer diabetogenen, zentralen, hämatologischen, katabolen, antiproliferativen, antiphlogistischen, immunsuppressiven (antiallergischen), mineralokortikoiden auch eine permissive Wirkung mit Adrenalin.

Einige therapeutisch erwünschte Effekte werden erst bei pharmakologischen Dosen erreicht, dazu gehören insbesondere die antiphlogistische, antiallergische und immunsuppressive Wirkung.

Prednison ist ein synthetisches Kortikosteroid, das eine etwa viermal stärkere glukokortikoide Potenz als das natürliche Cortisol hat. Die mineralokortikoide Wirkung dagegen beträgt nur etwa 60% derjenigen des Cortisols.

Die Wirkung von Prednison beruht wie die aller Glukokortikoide auf der Anregung der Synthese spezifischer Proteine in der Zelle. Diese sind für die eigentlichen biologischen Wirkungen verantwortlich. Aufgrund dieses über den Zellkern verlaufenden Wirkmechanismus setzt die Wirkung bei allen Darreichungsformen

30–60 Min. später ein, als von der Plasmakonzentration her zu erwarten wäre, und sie hält nach Absinken der Plasmakonzentration unter den therapeutisch wirksamen Spiegel noch mehrere Stunden an.

Die natürlichen Kortikosteroide unterliegen einer zirkadianen Periodik, wobei 70% zwischen morgens 2 und 8 Uhr sezerniert werden. Beim Therapieplan sollte diese wenn möglich, vor allem bei längerer Behandlung gebührend berücksichtigt werden.

Die relative entzündungshemmende Äquivalenzdosis von Prednison im Vergleich zu anderen Glukokortikoiden beträgt:

5 mg Prednison = 5 mg Prednisolon = 0,7 mg Dexamethason = 4 mg Triamcinolon = 4 mg Methylprednisolon = 20 mg Hydrocortison = 25 mg Cortison.

Die Dauer der entzündungshemmenden Wirkung einer Dosis entspricht etwa der Dauer der Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse, d.h. 30–36 Stunden.

Die pharmakologisch aktive Form von Prednison ist Prednisolon. Beide Stoffe sind im Allgemeinen therapeutisch gleichwertig, bei schweren Lebererkrankungen wird jedoch Prednisolon vorgezogen.

### **Pharmakokinetik**

#### *Absorption*

Prednison wird nach oraler Applikation rasch und vollständig resorbiert und in der Leber rasch durch Reduktion an der C-11-Keto-Gruppe in das biologisch aktive Prednisolon überführt. Die initiale Absorption, nicht aber die gesamte Bioverfügbarkeit von durchschnittlich 78%, wird durch die Nahrung beeinträchtigt. Maximale Plasmaspiegel werden 1–2 Stunden nach oraler Einnahme gemessen; das Maximum der biologischen Wirkung ist aber deutlich verzögert, in der Regel 4–8 Stunden.

#### *Distribution*

Die reversible Bindung von Prednison erfolgt an zwei Plasmaproteine, an ein Glukokortikoid-bindendes Globulin sowie an Albumin.

Die Plasmaeiweissbindung beträgt normalerweise 55–90%, das Verteilungsvolumen  $0,97 \pm 0,11$  l/kg. Prednison passiert sowohl die Blut-Hirn- als auch die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über.

#### *Metabolismus*

Mit einer biologischen Halbwertszeit von ca. 60 Min. wird Prednison an C-11 hauptsächlich in der Leber zur eigentlichen Wirkform Prednisolon reduziert. Prednisolon wird in nahezu allen Körpergeweben, insbesondere aber in der Leber, zu biologisch inaktiven Verbindungen metabolisiert. Die Metabolite werden z.T. glucuronidiert und sulfatiert und durch die Nieren ausgeschieden.

#### *Elimination*

Bei hoher Dosierung erhöhen sich das Verteilungsvolumen und die Plasmaclearance (normal  $3,6 \pm 0,8$  ml  $\times$  Min<sup>-1</sup>  $\times$  kg<sup>-1</sup>). Bei üblicher Dosierung beträgt die Plasmahalbwertszeit (von Prednisolon) 2–4 Stunden, die biologische Halbwertszeit liegt bei 12–36 Stunden.

98% des Prednisolons werden renal ausgeschieden; 6-Beta-Hydroxyprednisolon ist ein unkonjugierter Metabolit, der auch renal ausgeschieden wird.

Wahrscheinlich findet in Abhängigkeit des Urinflusses eine tubuläre Rückdiffusion von filtriertem Prednison statt.

#### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

**Schwere Lebererkrankungen (z.B. Hepatitis, Leberzirrhose):** geringere Clearance, verlängerte Eliminationshalbwertszeit. Bei hypoalbuminämischen Leberaffektionen kann die freie, pharmakologisch aktive Fraktion erheblich zunehmen. Bei stark eingeschränkter hepatischer Funktion kann die Bioverfügbarkeit von Prednisolon herabgesetzt sein.

**Nierenschäden:** verkürzte Plasmahalbwertszeit.

**Schwangerschaft:** verlängerte Plasmahalbwertszeit.

**Neugeborene:** geringere Clearance als bei älteren Kindern und Erwachsenen.

Weiter siehe «Interaktionen».

### **Präklinische Daten**

#### *Subchronische/chronische Toxizität*

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

#### *Mutagenes und tumorerzeugendes Potential*

Prednisolon bzw. Prednison 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 tumorerzeugende Wirkung von Prednison liegen nicht vor.

#### *Reproduktionstoxizität*

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

Beim Menschen liegen aus bisher 200 (140 Prednison, 60 Prednisolon) publizierten Fällen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko vor. Die Fallzahl ist nicht ausreichend, um ein Risiko mit einiger Sicherheit auszuschliessen, bisherige klinische Erfahrungen mit Glukokortikoiden im ersten Trimester der Schwangerschaft haben jedoch keine Anhaltspunkte für eine teratogene Wirkung beim Menschen ergeben.

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.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Beeinflussung diagnostischer Methoden*

Folgende Laborwerte können erniedrigt gefunden werden: BSG, Gerinnungszeit (Lee White); Plasmaspiegel von Harnsäure, Kalium, TSH, Thyroxin, T3; Testosteron; Urinwerte von 17-Ketosteroiden.

Folgende Laborwerte können erhöht gefunden werden: Plasmaspiegel von Natrium, Chlorid, Glukose, Cholesterin; Urinwerte von Kalzium, Kreatinin, Glukose (bei Prädisposition).

Kortikosteroide können den Nitroblau-Tetrazoltest auf bakterielle Infektionen beeinflussen und falsch negative Resultate vortäuschen.

#### *Halbbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

Bei Raumtemperatur (15–25 °C) vor Licht geschützt in der Originalpackung aufbewahren.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

### **Zulassungsnummer**

50821 (Swissmedic).




### **ZulassungsinhaberIn**

Galepharm AG, Zürich.

### **Stand der Information**

Februar 2012.

### **Packungen**

	Menge	CHF	Abgabekat.	Rückerstattungskat.	
PREDNISON Galepharm Tabl 5 mg	20 Stk	6.50	B	SL	
	100 Stk	16.10	B	SL	
PREDNISON Galepharm Tabl 20 mg	20 Stk	9.55	B	SL	
	100 Stk	34.25	B	SL	
PREDNISON Galepharm Tabl 50 mg	20 Stk	18.25	B	SL	
	100 Stk		B		

Publiziert am 14.06.2018