

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lodotra 1 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Lodotra 2 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Lodotra 5 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lodotra 1 mg

Jedna tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 1 mg prednizonu (*Prednisonum*)

Lodotra 2 mg

Jedna tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 2 mg prednizonu (*Prednisonum*)

Lodotra 5 mg

Jedna tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 5 mg prednizonu (*Prednisonum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza

Lodotra 1 mg

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 42,80 mg laktozy.

Lodotra 2 mg

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 41,80 mg laktozy.

Lodotra 5 mg

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 38,80 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Lodotra 1 mg

Jasnożółtobiała tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, o długości 9 mm i średnicy 5 mm, o cylindrycznym kształcie z wytłoczonym napisem „NP1” na jednej stronie.

Lodotra 2 mg

Żółtobiała tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, o długości 9 mm i średnicy 5 mm, o cylindrycznym kształcie z wytłoczonym napisem „NP2” na jednej stronie.

Lodotra 5 mg

Jasnożółta tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, o długości 9 mm i średnicy 5 mm, o cylindrycznym kształcie z wytłoczonym napisem „NP5” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lodotra jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu u dorosłych, zwłaszcza z towarzyszącym porannym zesztywnieniem stawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Właściwa dawka zależy od ciężkości przebiegu stanu zapalnego oraz reakcji pacjenta. Zasadniczo, na początku leczenia zalecana jest dawka 10 mg prednizonu. W pewnych przypadkach może być wymagana większa dawka początkowa (tj. 15 lub 20 mg prednizonu). W zależności od objawów klinicznych i reakcji pacjenta, dawka początkowa może być stopniowo zredukowana do mniejszej dawki podtrzymującej.

Podczas zmiany sposobu dawkowania ze standardowego (podanie glikokortykoidu rano) na podawanie produktu Lodotra przed zaśnięciem (około godziny 22.00), należy zachować tę samą dawkę (w mg w przeliczeniu na prednizon). Po zmianie sposobu dawkowania, dawka może zostać dostosowana, w zależności od obrazu klinicznego pacjenta.

W przypadku dawek, których podanie jest niemożliwe lub trudne do wykonania z zastosowaniem tej mocy produktu leczniczego, dostępne są również inne moce produktu. W przypadku długotrwałego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, należy dostosować pojedynczą dawkę prednizonu w zakresie do 10 mg na dobę, w zależności od ciężkości przebiegu choroby.

W zależności od wyniku leczenia, dawka może być stopniowo zmniejszana o 1 mg co 2 - 4 tygodnie, aż do osiągnięcia odpowiedniej dawki podtrzymującej.

Leczenie preparatem Lodotra należy zakończyć stopniowo zmniejszając dawkę o 1 mg co 2 - 4 tygodnie, monitorując w razie potrzeby parametry osi przysadkowo-nadnerczowej.

Dzieci i młodzież:

Produkt leczniczy Lodotra nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt Lodotra należy przyjmować przed snem (około godziny 22.00), z wieczornym posiłkiem lub po nim. Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu. Jeżeli od wieczornego posiłku upłynęło więcej niż 2 - 3 godziny, należy przyjąć produkt Lodotra wraz z lekkim posiłkiem lub przekąską (np. kromką chleba z szynką lub z serem). Nie należy przyjmować produktu Lodotra na czczo, z uwagi na możliwość zmniejszenia biodostępności.

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu Lodotra są zbudowane tak, że uwalniają substancję czynną z opóźnieniem około 4- 6 godzin od przyjęcia. Proces uwalniania substancji czynnej oraz działanie farmakologiczne rozpoczynają się w nocy.

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu Lodotra składają się z zawierającego prednizon rdzenia oraz obojętnej otoczki. Opóźnione uwalnianie prednizonu jest uwarunkowane nienaruszoną warstwą otoczki tabletki. Dlatego też tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu nie można kruszyć, dzielić lub żuć.

U pacjentów z niedoczynnością tarczycy oraz marskością wątroby, stosunkowo małe dawki mogą okazać się wystarczające lub może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie farmakologiczne prednizonem powinno być stosowane jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności i w przypadku wystąpienia wymienionych poniżej warunków, powinno towarzyszyć mu odpowiednie leczenie przeciwzakaźne, jeżeli występują następujące czynniki:

- ostre infekcje wirusowe (półpasiec, opryszczka, ospa wietrzna, opryszczkowe zapalenie rogówki),
- HBsAg-dodatnie, przewlekłe, czynne zapalenie wątroby,
- okres 8 tygodni przed szczepieniem lub 2 tygodni po szczepieniu żywymi szczepionkami,
- grzybice ogólnoustrojowe i zakażenia pasożytnicze (np. nicieniami),
- ostre zapalenie rogów przednich rdzenia (*poliomyelitis*),
- zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu BCG,
- ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne,
- gruźlica w wywiadzie (uwaga: możliwość nawrotu choroby!). W wyniku swoich właściwości immunosupresyjnych glikokortykoidy mogą indukować infekcję lub pogorszać jej przebieg. Należy dokładnie monitorować takich pacjentów np. poprzez próbę tuberkulinową. Pacjenci szczególnie zagrożeni powinni otrzymać leczenie tuberkulostatyczne.

Ponadto, leczenie farmakologiczne prednizonem powinno być stosowane jedynie wówczas, gdy jest ono konieczne i powinno towarzyszyć mu, jeżeli wymagane, odpowiednie leczenie w następujących przypadkach:

- owrzodzenie przewodu pokarmowego,
- ciężka osteoporoza i osteomalacja,
- nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie,
- ciężka cukrzyca,
- zaburzenia psychiczne (również w wywiadzie pacjenta),
- jaskra z wąskim i otwartym kątem,
- owrzodzenia i uszkodzenia rogówki.

Z uwagi na ryzyko perforacji ściany jelita, prednizon należy stosować jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności i z jednoczesnym odpowiednim monitorowaniem w przypadku występowania:

- ciężkiego wrzodziejącego zapalenia okrężnicy zagrażającego perforacją,
- zapalenia uchyłka,
- enteroanastomozy (tuż po operacji).

Produkt Lodotra nie osiągnieżądanego stężenia we krwi, jeśli będzie przyjmowany na czczo. Dlatego w celu zapewnienia odpowiedniej skuteczności produktu zawsze należy go przyjmować z wieczornym posiłkiem lub bezpośrednio po nim. Ponadto w przypadku 6-7% dawek produktu Lodotra, jak zaobserwowano we wszystkich badaniach farmakokinetycznych i 11% dawek co wynika z badań pojedynczych mogą wystąpić niskie stężenia w osoczu, nawet jeśli lek przyjmowany jest zgodnie z zaleceniami. Należy to zawsze brać pod uwagę, jeśli produkt Lodotra jest nieskuteczny. W takim przypadku można rozważyć zamianę na konwencjonalną postać produktu leczniczego o szybkim uwalnianiu.

Z uwagi na opóźniony mechanizm uwalniania produktu Lodotra, nie należy zastępować go prednizonem w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu bez zmiany sposobu dawkowania.

W przypadku zamiany, zakończenia lub przerwania długoterminowego leczenia należy wziąć pod uwagę następujące czynniki ryzyka: nawrót czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów, ostra

niewydolność nadnerczy (szczególnie w sytuacjach stresogennych, jak okresy zakażeń, wypadki, okresy zwiększonego wysiłku fizycznego), zespół po odstawieniu kortyzonu.

W przypadkach ostrych, produktu Lodotra nie należy stosować zamiast prednizonu w tabletkach o szybkim uwalnianiu, z uwagi na właściwości farmakologiczne.

Podczas stosowania produktu Lodotra należy wziąć pod uwagę potencjalne zwiększenie zapotrzebowania na insulinę lub doustne preparaty przeciwcukrzycowe. Z tego powodu leczenie pacjentów z cukrzycą powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą.

Podczas leczenia produktem Lodotra należy regularnie sprawdzać ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie.

Pacjenci z ostrą niewydolnością serca powinni być poddani ścisłej obserwacji z uwagi na ryzyko pogorszenia się stanu choroby.

Istnieją dowody, że zaburzenia snu występują częściej w przypadku produktu Lodotra niż w przypadku preparatów konwencjonalnych o szybkim uwalnianiu, przyjmowanych rano. Jeśli wystąpi bezsenność, która nie przemija z czasem, wskazana jest zmiana na leczenie konwencjonalnym preparatem o szybkim uwalnianiu.

Leczenie produktem leczniczym Lodotra może maskować oznaki i objawy istniejących lub rozwijających się infekcji, co może utrudniać diagnozę.

Nawet w przypadku małych dawek, długotrwałe leczenie preparatem Lodotra zwiększa ryzyko infekcji. Infekcje te mogą być również wywołane przez mikroorganizmy, które rzadko powodują zakażenia w normalnych warunkach (tzw. zakażenia oportunistyczne).

Przebieg niektórych chorób wirusowych (ospa wietrzna, odra) może być poważniejszy u pacjentów leczonych glikokortykoidami. Pacjenci o obniżonej odporności, którzy nie przechodzili zakażenia wirusem ospy wietrznej lub odry, znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka. Jeżeli w czasie leczenia preparatem Lodotra pacjenci tacy mają kontakt z osobami zakażonymi ospą wietrzną lub odrą, należy w razie konieczności wdrożyć leczenie profilaktyczne.

Szczepienia szczepionkami inaktywowanymi są w zasadzie możliwe. Należy jednak wziąć pod uwagę, że odpowiedź immunologiczna i w rezultacie szansa na powodzenie szczepienia może być zmniejszona podczas stosowania większych dawek glikokortykoidów.

W przypadku długotrwałego leczenia produktem Lodotra, wskazane są regularne kontrole lekarskie (włączając badanie okulistyczne w trzymiesięcznych odstępach). Jeżeli podawane są stosunkowo duże dawki produktu, należy zapewnić podawanie odpowiedniej ilości suplementów potasu oraz ograniczyć spożycie sodu. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

Jeżeli w trakcie leczenia produktem Lodotra wystąpią konkretne sytuacje stresowe związane z wysokim obciążeniem dla organizmu (wypadek, operacja itd.), konieczne może być czasowe zwiększenie dawki.

W zależności od czasu trwania leczenia oraz stosowanego dawkowania, można oczekiwać negatywnego wpływu na metabolizm wapnia. Dlatego też zaleca się profilaktykę osteoporozy, szczególnie w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka (m.in. predyspozycja rodzinna, podeszły wiek, stan po menopauzie, niewystarczające spożycie białka i wapnia, nadmierne palenie, nadmierne spożywanie alkoholu jak również mała aktywność fizyczna). Profilaktyka opiera się na dostarczaniu wapnia i witaminy D w wystarczającej ilości oraz na aktywności fizycznej. W przypadku stwierdzonej wcześniej osteoporozy należy rozważyć możliwość dodatkowego leczenia.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją laktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) oraz zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Podczas stosowania dużych dawek prednizonu przez dłuższy okres czasu (30 mg/dobę przez co najmniej 4 tygodnie), zaobserwowano odwracalne zaburzenia spermatogenezy utrzymujące się przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia produktem leczniczym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Glikozydy nasercowe: działanie glikozydów może być wzmożone poprzez niedobór potasu.

Saluretyki/środki przeczyszczające: wzmożone wydalanie potasu.

Środki przeciwcukrzycowe: osłabienie działania zmniejszającego stężenie cukru.

Pochodne kumaryny: zmniejszona lub zwiększona skuteczność środków antykoagulacyjnych z grupy kumaryn.

Niesteroidowe środki przeciwzapalne/przeciwreumatyczne, salicylany i indometacyna: zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego.

Preparaty zwiotczające mięśnie gładkie niedepolaryzujące: możliwe wydłużenie czasu zwiotczenia mięśni.

Atropina i inne środki antycholinergiczne: jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lodotra może prowadzić do dodatkowego zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Prazykwantel: glikokortykosteroidy mogą zmniejszać stężenie prazykwantelu we krwi.

Chlorochina, hydroksychlorochina, meflochina: zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i kardiomiopatii.

Somatropina: skuteczność somatropiny może być zmniejszona.

Estrogeny (np. doustne preparaty antykoncepcyjne): skuteczność glikokortykosteroidów może być zwiększona.

Lukrecja: możliwe hamowanie metabolizmu glikokortykosteroidów.

Rifampicyna, fenytoina, barbiturany, bupropion i prymidon: obniżona skuteczność glikokortykosteroidów.

Cyklosporyna: zwiększone stężenie cyklosporyny we krwi, co powoduje zwiększone ryzyko napadów padaczkowych.

Amfoterycyna B: zwiększone ryzyko hipokaliemii.

Cyklofosfamid: działanie cyklofosfamidu może być nasilone.

Inhibitory ACE: zwiększone ryzyko zmian w obrazie krwi.

Środki zobojętniające zawierające glin i magnez: zmniejszenie wchłaniania glukokortykoidów, jednakże z uwagi na mechanizm opóźnionego uwalniania produktu Lodotra wystąpienie interakcji prednizonu i glinu/magnezu jest mało prawdopodobne.

Wpływ na metody diagnostyczne: reakcje skórne wywołane testami alergicznymi mogą być stłumione. Zwiększenie stężenia TSH po podaniu protyreliny może być zmniejszone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W czasie ciąży produkt Lodotra może być stosowany jedynie wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia. Należy stosować najmniejsze skuteczne dawki potrzebne do odpowiedniej kontroli przebiegu choroby.

Badania na zwierzętach wykazały, że podawanie farmakologicznych dawek glikokortykoidów w okresie ciąży może zwiększać ryzyko opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego u płodu, chorób układu krążenia i(lub) choroby metabolicznej u dorosłych oraz może mieć wpływ na gęstość receptorów glikokortykoidowych i wychwyty neuroprzebieżników lub rozwój neurobehawioralny.

W badaniach na zwierzętach prednizon powodował rozszczip podniebienia (patrz punkt 5.3). Trwa dyskusja dotycząca prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozszczipu wargi i podniebienia u płodu ludzkiego w następstwie stosowania glikokortykoidów w pierwszym trymestrze.

Jeżeli glikokortykosteroidy stosowane są pod koniec ciąży, istnieje ryzyko atrofii kory nadnerczy u płodu, wymagające leczenia substytucyjnego u noworodków, które musi być redukowane stopniowo.

Karmienie piersią

Glikokortykosteroidy w małych ilościach przechodzą do mleka matki (do 0,23% pojedynczej dawki). Dla dawek do 10 mg na dobę, ilość przyjęta z mlekiem jest mniejsza od granicy wykrywalności. Dotychczas nie odnotowano szkodliwego wpływu na niemowlęta. Nie mniej jednak, glikokortykosteroidy mogą być stosowane tylko wówczas, gdy korzyści dla matki i dziecka przewyższają zagrożenia.

Ponieważ stosunek stężeń w mleku/osoczu zwiększa się wraz z dawkami powyżej 10 mg/dobę (np. 25% stężenia w surowicy znajduje się w mleku matki przy dawce 80 mg prednizonu na dobę), zaleca się w takich przypadkach przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość i nasilenie działań niepożądanych podanych poniżej zależy od dawkowania i czasu trwania leczenia. W zakresie zalecanych dawek dla produktu Lodotra (leczenie małymi dawkami kortykoidów od 1 mg do 10 mg na dobę), wymienione działania niepożądane występują rzadziej i są mniej nasilone niż po zastosowaniu dawek powyżej 10 mg.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w zależności od czasu trwania leczenia i dawkowania.

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często: umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytomia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często: osłabienie odpowiedzi immunologicznej, maskowanie infekcji, nasilenie utajonych infekcji

Rzadko: Reakcje alergiczne

Zaburzenia endokrynologiczne:

Często: supresja kory nadnerczy i indukcja zespołu Cushinga (typowe objawy: okrągła księżycowata twarz, otyłość górnej części ciała i hiperwoleミア)

Rzadko: zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (brak menstruacji, impotencja), zaburzenia czynności tarczycy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: retencja sodu z obrzękiem, zwiększone wydalanie potasu (uwaga: arytmie), zwiększony apetyt i zwiększenie masy ciała, zmniejszona tolerancja glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia

Nieznana: odwracalna nadtwardówkowa, nasierdziowa lub śródpiersiowa lipomatoza

Zaburzenia psychiczne:

Często: bezsenność

Rzadko: depresja, drażliwość, euforia, zwiększona impulsywność, psychoza

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: ból głowy

Rzadko: guz rzekomy mózgu, objawy padaczki utajonej i zwiększona skłonność do napadów padaczkowych przy padaczce jawnej

Zaburzenia oka:

Często: zaćma, szczególnie ze zmętnieniem tylnym, podtorebkowym, jaskra

Rzadko: nasilenie objawów związanych z owrzodzeniem rogówki, zwiększone ryzyko rozwoju infekcji wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych oka

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: nadciśnienie, zwiększone ryzyko arteriosklerozy i zakrzepicy, zapalenie naczyń (również jako objaw zespołu odstawienia po długoterminowym leczeniu)

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często (bez stosowanych jednocześnie NLPZ): owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego

Rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: rozstępy skórne, martwica, teleangiektazja, zwiększona kruchość naczyń, wybroczyny, krwawe podbiegnięcia

Niezbyt często: nadmierne owłosienie, trądzik steroidowy, opóźnione leczenie ran skóry, podobne do trądzika różowatego (wargowe) zapalenie skóry, zmiany w pigmentacji skóry

Rzadko: reakcje nadwrażliwości np.: wykwity polekowe

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: zanik mięśni i osłabienie mięśni, osteoporoza (zależna od dawki, może wystąpić nawet w trakcie krótkoterminowego leczenia)

Rzadko: martwica kości jałowa (głowy ramiennej i udowej)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

ul. Żąbkowska 41

PL- 03 736 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Ostre przypadki zatrucia produktem Lodotra nie są znane. W przypadku przedawkowania, można spodziewać się nasilenia działań niepożądanych ze strony układu endokrynowego, zaburzeń metabolicznych oraz zaburzeń gospodarki elektrolitowej (patrz punkt 4.8).

Nie jest znane antidotum po przedawkowaniu prednizonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: glikortykosteroidy

Kod ATC: H02AB07

Prednizon jest glikokortykoidem nie-fluorowym, stosowanym w leczeniu ogólnym. Prednizon wpływa na metabolizm prawie wszystkich tkanek w stopniu zależnym od dawki. W warunkach

fizjologicznych, jest to istotne dla utrzymania homeostazy organizmu w stanie spoczynku i w sytuacjach stresogennych, jak również dla kontroli działania układu immunologicznego.

W zazwyczaj przepisywanych dawkach produktu Lodotra, prednizon wykazuje natychmiastowe działanie przeciwzapalne (przeciwwysięgowe, przeciwproliferacyjne) i opóźnione działanie immunosupresyjne. Prednizon hamuje chemotaksję i aktywność komórek odpornościowych, jak również uwalnianie i działanie mediatorów stanu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej np.: enzymów lizosomalnych, prostaglandyn i leukotrienów.

Przedłużone leczenie dużymi dawkami powoduje zaburzenia czynności układu immunologicznego i kory nadnerczy. Efekt mineralotropowy, który uwidacznia się wyraźnie w przypadku hydrokortyzonu, występuje również w przypadku prednizonu i może wymagać monitorowania stężeń elektrolitów w surowicy.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, prozapalne cytokiny takie jak interleukina IL-1 i IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α) osiągają maksymalne stężenie w surowicy we wczesnych godzinach porannych (np.: IL-6 pomiędzy 7 a 8 rano). Wykazano, że po podaniu produktu Lodotra i uwolnieniu prednizonu w ciągu nocy, następuje obniżenie stężenia cytokin (z rozpoczęciem wchłaniania pomiędzy 2 – 4 rano i C_{max} pomiędzy 4 – 6 rano).

Skuteczność oraz bezpieczeństwo produktu Lodotra było oceniane w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

W pierwszym badaniu - wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, z podwójną ślepą próbą, trwającym 12 tygodni z udziałem 288 pacjentów stosujących uprzednio prednizon lub prednizolon, grupa pacjentów, u której zamieniono leczenie na terapię produktem Lodotra podawanym w tej samej dawce, wykazała skrócenie czasu trwania porannej sztywności stawów średnio o 23%, podczas gdy w grupie kontrolnej czas trwania nie uległ zmianie. Szczegółowe dane podane są w poniższej tabeli.

Względna zmiana czasu trwania porannej sztywności po 12 tygodniach leczenia:

Względna zmiana[%]	Lodotra (n = 125)	Prednizon (postać o natychmiastowym uwalnianiu)(n = 129)
Średnia (SD)	-23 (89)	0 (89)
Mediana (min, max)	-34 (-100, 500)	-13 (-100, 610)

W kolejnej otwartej fazie badania (9 miesięcy leczenia) średnia względna zmiana czasu trwania porannej sztywności w porównaniu do wartości początkowej wynosiła około -50%.

Zmiana w czasie trwania porannej sztywności po 12 miesiącach leczenia produktem Lodotra.

Czas trwania porannej sztywności [min]	Lodotra	
	Średnia (SD)	N
0 miesięcy Początek badania	156 (97)	107
12 miesięcy Koniec badania otwartego	74 (92)	96

W tym samym badaniu, po 12 tygodniach leczenia, zaobserwowano zmniejszenie wartości mediany dla prozapalnej cytokiny IL-6 o 29% w grupie leczonej produktem Lodotra, podczas gdy nie

zaobserwowano zmiany w grupie odniesienia przyjmującej prednizon w konwencjonalnej postaci. Stężenie IL-6 utrzymało się na stałym poziomie po 12 miesiącach leczenia produktem Lodotra.

Zmiana stężenia IL-6 po 12 miesiącach

IL-6 [j.m./l]	Lodotra	
	Mediana (min, max)	N
Miesiąc 0 Początek badania	860 (200, 23000)	142
Miesiąc 12 Koniec badania otwartego	470 (200, 18300)	103

Wartości < 200 j.m./l zostały zwiększone do 200 j.m./l do celów analizy statystycznej

Skuteczność produktu Lodotra podawanego wraz z lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) została potwierdzona w drugim, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów nieodpowiadających na monoterapię z zastosowaniem DMARD. Po 12 tygodniach pacjenci z grupy stosującej produkt Lodotra mieli znacząco wyższe wyniki odpowiedzi mierzonej ACR20 oraz ACR50 (odpowiednio 46,8% i 22,1%) w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 29,4% i 10,1%). Zaobserwowano również znaczącą różnicę dla średniego wyniku DAS28 pomiędzy wartością bazową (5,2 dla grupy stosującej produkt Lodotra oraz 5,1 dla grupy placebo) a wartością uzyskaną w 12. tygodniu: -1,2 punkta w grupie stosującej produkt Lodotra oraz -0,7 w grupie placebo.

Ponadto po 12 tygodniach leczenia średni czas utrzymywania się szytywności porannej wyniósł 86,0 minut (zmiana o -66 minut) w grupie pacjentów leczonych produktem Lodotra oraz 114,1 minut (zmiana o -42,6 minut) w grupie placebo. Lodotra może być bezpiecznie stosowana w połączeniu z lekami DMARD.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt Lodotra występuje w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierających prednizon. Prednizon uwalniany jest po 4 – 6 godzinach od zażycia produktu Lodotra. Następnie prednizon jest natychmiastowo i prawie całkowicie wchłaniany.

Dystrybucja

Maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest po 6 - 9 godzinach od przyjęcia preparatu.

Biotransformacja

Ponad 80% prednizonu jest przekształcane do prednizolonu w wyniku przemian pierwszego przejścia w wątrobie. Stosunek prednizonu do prednizolonu wynosi około 1:6 do 1:10. Prednizon sam w sobie wykazuje znikome działanie farmakologiczne. Prednizolon jest aktywnym metabolitem. Opisane związki wiążą się odwracalnie z białkami osocza, wykazując wysokie powinowactwo do transkortyny (globuliny wiążącej kortykosteroidy, CBG) i niskie powinowactwo do albumin osocza.

W zakresie małych dawek (do 5 mg) około 6% produktu jest obecne w postaci wolnego prednizolonu. W tym zakresie eliminacja poprzez metabolizm jest liniowa. W zakresie dawek powyżej 10 mg występuje więcej wolnego prednizolonu, ponieważ zdolność wiązania transkortyny jest w znaczącym stopniu wyczerpana. Może to mieć wpływ na szybszą eliminację w wyniku metabolizmu.

Wydalanie

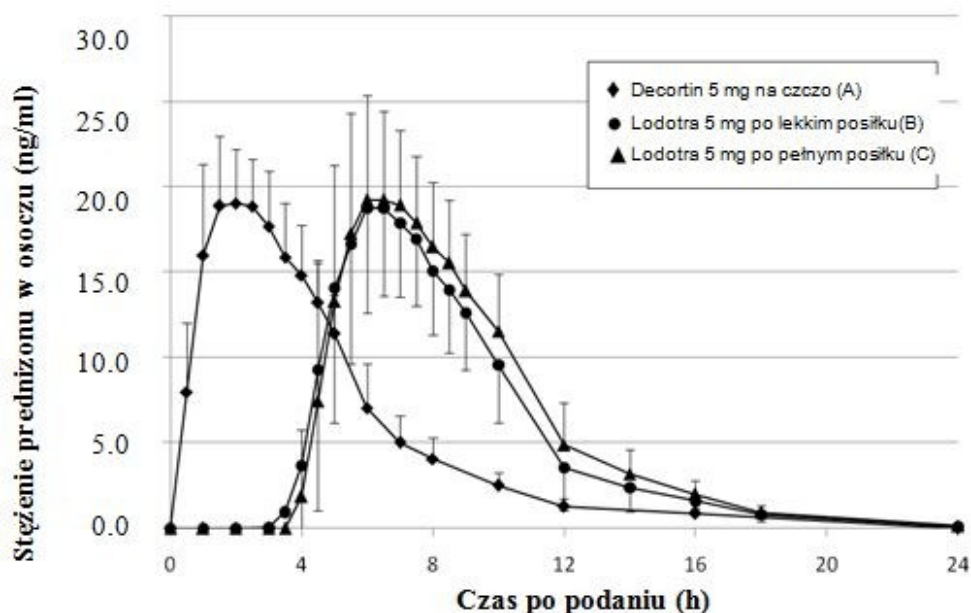
Prednizolon jest usuwany głównie w metabolizmie wątrobowym, w około 70% poprzez glukuronidację i w około 30% poprzez sulfatację. Następuje również przekształcenie do 11 β ,17 β -dihydroksyandrosta-1,4-dien-3-onu i 1,4-pregnadien-20-olu. Metabolity nie wykazują aktywności hormonalnej i są usuwane przez nerki. Znikome ilości prednizonu i prednizolonu są obecne w moczu w niezmienionej postaci. Okres półtrwania predniz(ol)onu w osoczu wynosi około 3 godziny. U pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby, okres półtrwania może ulec wydłużeniu i w związku z tym należy rozważyć zmniejszenie dawki. Czas biologicznej aktywności predniz(ol)onu jest dłuższy od czasu obecności produktu w surowicy.

Biodostępność

Badanie biodostępności przeprowadzone na grupie 27 zdrowych pacjentów w 2003 r. dostarczyło następujących wyników w porównaniu z prednizolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Parametr	Lodotra 5 mg: 2,5 godziny po lekkim posiłku	Lodotra 5 mg: natychmiast po posiłku	Produkt referencyjny w dawce 5 mg na czczo
Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}): ng/ml	20,2 (18,5; 21,9)	21,8 (20,0; 23,7)	20,7 (19,0; 22,5)
Czas maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}): h	6,0 (4,5; 10,0)	6,5 (4,5; 9,0)	2,0 (1,0; 4,0)
Czas trwania opóźnienia uwalniania substancji (t_{lag}): h	4,0 (3,5; 5,0)	3,5 (2,0; 5,5)	0,0 (0,0; 0,5)
Pole powierzchni pod krzywą stężenia-czasu ($AUC_{0-\infty}$): ng x h/ml	110 (101; 119)	123 (114; 133)	109 (101; 118)

Wartości przedstawiają średnie geometryczne wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów oraz zakres.



Wykres: Średnie wartości stężeń prednizonu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 5 mg prednizonu w postaci produktu Lodotra 5 mg lub tabletki o natychmiastowym uwalnianiu. Tabletki o natychmiastowym uwalnianiu 5 mg (A: na czczo, podanie o godzinie 2 w nocy), Lodotra 5 mg (B: podanie 2,5 godziny po lekkim posiłku wieczornym) i Lodotra 5 mg (C: podanie natychmiast po pełnym posiłku wieczornym)

Profile stężeń w osoczu dla produktu Lodotra są bardzo podobne do tych uzyskanych dla tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, z tą bardzo istotną różnicą, że profil uwalniania dla produktu Lodotra jest opóźniony o 4-6 godzin od momentu przyjęcia. Niższe wartości stężeń w osoczu były obserwowane w przypadku 6-7% dawek.

Wykazano proporcjonalność dawki dla produktu Lodotra 1 mg, 2 mg i 5 mg na podstawie wartości AUC i C_{max} .

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność podostra/ostra

Z użyciem mikroskopu optycznego i elektronowego zaobserwowano występowanie zmian w komórkach wysepek Langerhansa u szczurów po podawaniu dootrzewnym 33 mg/kg mc. prednizonu na dobę przez okres 7 do 14 dni. U królików poprzez podawanie prednizonu w dawce od 2 mg do 3 mg /kg mc./dobę przez okres 2 do 4 tygodni, możliwe było wywołanie eksperymentalnego uszkodzenia wątroby. Odnotowano działanie toksyczne na tkanki (martwica mięśni) po wielotygodniowym podawaniu prednizonu świnkom morskim w dawce od 0,5 mg do 5 mg/kg mc oraz psom w dawce 4 mg/kg mc.

Potencjał mutagenny i rakotwórczy

Toksyczność prednizonu obserwowana u zwierząt związana była z nadmierną aktywnością farmakologiczną. Nie zaobserwowano działania genotoksycznego prednizonu w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że glikokortykosteroidy takie jak prednizon wywołują wady rozwojowe (rozszczep podniebienia, wady rozwojowe układu kostnego). Przy podawaniu pozajelitowym zaobserwowano u szczurów występowanie drobnych nieprawidłowości budowy czaszki, szczęki i języka. Zaobserwowano również opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego (patrz punkt 4.6).

Szansa wystąpienia podobnych efektów u pacjentów stosujących dawki lecznicze jest znikoma.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Powidon K 29/32
Żelaza tlenek, czerwony E172

Otoczka tabletki:

Krzemionka koloidalna bezwodna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Glicerolu dibehenian
Magnezu stearynian
Powidon K 29/32
Żelaza tlenek, żółty E172

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 14 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik zawierający 30 lub 100 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

Biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE). Nakrętka (zawierająca kapsułkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć) wykonana z HDPE z trzema wybrzuszeniami na obrzeżu, które ułatwiają otwarcie.

Pojemnik zawierający 500 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu:

Biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (z niewielkim dodatkiem LDPE). Nakrętka polipropylenowa (bez trzech wybrzuszeń).

Wielkości opakowań: butelki zawierające po 30 lub 100 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

Opakowania szpitalne: butelki zawierające po 30, 100 lub 500 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Norpharma A/S
Frydenlundsvej 30
2950 Vedbæk
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lodotra 1 mg: 15824
Lodotra 2 mg: 15825
Lodotra 5 mg: 15826

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.07.2009, 04.02.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.06.2014