

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lodotra 1 mg tablete s prirejenim sproščanjem

Lodotra 2 mg tablete s prirejenim sproščanjem

Lodotra 5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Lodotra 1 mg:

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 1 mg prednizona.

Zdravilo Lodotra 2 mg:

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 2 mg prednizona.

Zdravilo Lodotra 5 mg:

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 5 mg prednizona.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza

Zdravilo Lodotra 1 mg:

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 42,80 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Zdravilo Lodotra 2 mg:

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 41,80 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Zdravilo Lodotra 5 mg:

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 38,80 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem

Zdravilo Lodotra 1 mg:

Bledo rumenkasto-bela, valjasta tableta s prirejenim sproščanjem, višine 5 mm in premera 9 mm, z vtisnjeno oznako "NP1" na eni strani.

Zdravilo Lodotra 2 mg:

Rumenkasto-bela, valjasta tableta s prirejenim sproščanjem, višine 5 mm in premera 9 mm, z vtisnjeno oznako "NP2" na eni strani.

Zdravilo Lodotra 5 mg:

Svetlo rumena, valjasta tableta s prirejenim sproščanjem, višine 5 mm in premera 9 mm, z vtisnjeno oznako "NP5" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lodotra je indicirano pri odraslih za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa, še zlasti, kadar ga spremlja jutranja otrdelost.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ustrezen odmerek je odvisen od resnosti stanja in individualnega odziva bolnika. V splošnem na začetku zdravljenja priporočamo 10 mg prednizona. V določenih primerih je lahko potreben večji začetni odmerek (npr. 15 do 20 mg prednizona). Glede na klinične simptome in odziv bolnika lahko začetni odmerek postopno zmanjšamo na manjši vzdrževalni odmerek.

Ko spreminjamo standardni način zdravljenja (jemanje glukokortikoidov zjutraj) na jemanje zdravila Lodotra pred spanjem (približno ob 10. uri zvečer), je potrebno ohraniti isti odmerek (glede na mg prednizona). Ko je sprememba uvedena, lahko prilagodimo odmerek glede na klinično stanje.

Pri odmerkih, ki jih s to jakostjo zdravila ni mogoče doseči/niso izvedljivi, so na voljo druge jakosti tega zdravila. Pri dolgotrajnem zdravljenju revmatoidnega artritisa je potrebno individualni odmerek do 10 mg prednizona na dan prilagoditi glede na resnost poteka bolezni.

Glede na rezultate zdravljenja lahko odmerek zmanjšujemo v korakih po 1 mg na vsake 2 do 4 tedne, dokler ne dosežemo ustreznega vzdrževalnega odmerka.

Za prekinitve zdravljenja z zdravilom Lodotra odmerek zmanjšujemo v korakih po 1 mg na vsake 2 do 4 tedne in spremljamo parametre hipofizno-adrenalne osi, če je to potrebno.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov glede prenašanja zdravila in učinkovitosti uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Lodotra vzemite pred spanjem (približno ob desetih zvečer), med večernim obrokom ali po njem. Tableto pogoltnite celo z zadostno količino tekočine. Če je od večernega obroka preteklo več kot 2-3 ure, je priporočljivo vzeti zdravilo Lodotra z manjšim obrokom ali prigrizkom (npr. z rezino kruha s šunko ali sirom). Zdravila Lodotra ne jemljite na prazen želodec (na tešče). To lahko pripelje do nižje biološke uporabnosti.

Zdravilo Lodotra je zasnovano tako, da sprosti zdravilno učinkovino z zamikom 4-6 ur po vnosu; sprostitvev zdravilne učinkovine in farmakološki učinki se bodo pričeli ponoči.

Tablete zdravila Lodotra s prirejenim sproščanjem so sestavljene iz jedra, ki vsebuje prednizon, in inertne obloge. Zakasnjeno sproščanje prednizona je odvisno od nepoškodovane obloge. Zato tablet s prirejenim sproščanjem ne lomite, delite ali žvečite.

Pri bolnikih s hipotiroidizmom ali jetrno cirozo bodo morda zadoščali primerljivi manjši odmerki ali pa bo morda potrebno zmanjšati odmerek.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Farmakološko zdravljenje na osnovi prednizona dajemo le, če je absolutno potrebno; ustrezno antiinfekcijsko zdravljenje ga mora spremljati v prisotnosti naslednjih stanj:

- akutne virusne okužbe (*herpes zoster*, *herpes simplex*, norice, herpetični keratitis),
- HBsAg-pozitivni kronični aktivni hepatitis,
- približno 8 tednov pred in 2 tedna po cepljenju z živimi vakcinami,
- sistemske mikoze in parazitoze (npr. nematodi),
- poliomyelitis,
- limfadenitis po BCG inokulaciji,
- akutne in kronične bakterijske okužbe,
- tuberkuloza v anamnezi (pozor: reaktivacija!). Zaradi imunosupresivnih lastnosti lahko glukokortikoidi povzročijo ali poslabšajo okužbo. Takšne bolnike je potrebno previdno spremljati, npr. z izvajanjem tuberkulinskih testov. Bolniki, izpostavljeni povečanemu tveganju, morajo biti zdravljeni s tuberkulostatiki.

Poleg tega farmakoterapijo na osnovi prednizona dajemo le, če je potrebno in jo mora po potrebi spremljati ustrezno zdravljenje v prisotnosti naslednjih stanj:

- gastrointestinalne razjede
- huda osteoporoza in osteomalacija
- hipertenzija, ki jo je težko nadzorovati
- huda oblika sladkorne bolezni
- psihiatrične motnje (tudi v anamnezi)
- ozko in široko-kotni glavkom
- razjede in poškodbe roženice

Zaradi možnosti perforacije črevesja lahko v naslednjih primerih prednizon uporabljamo le, če je absolutno nujno in zagotavljamo ustrezen nadzor:

- hud ulcerativni kolitis z grozečo perforacijo,
- divertikulitis,
- entero-anastomoze (neposredno postoperativno).

Zdravilo Lodotra ne more doseči želene koncentracije prednizona v krvi, če ga jemljemo na prazen želodec. Zato moramo za zagotavljanje zadostne učinkovitosti zdravilo Lodotra vedno jemati med ali po večernem obroku. Dodatno lahko pri 6-7 % odmerkov zdravila Lodotra ob jemanju zdravila skladno z navodili pride do pojava majhnih koncentracij v plazmi, kar so opazili pri vseh farmakokinetičnih študijah, pojav majhnih koncentracij v plazmi v 11 % ob jemanju skladno z navodili pa so opazili pri eni posamezni farmakokinetični študiji. To je potrebno upoštevati, če zdravilo Lodotra ni dovolj učinkovito. V teh primerih razmišljajte o prehodu na konvencionalno farmacevtsko obliko s takojšnjim sproščanjem.

Zaradi mehanizma zakasnjene sproščanja zdravila Lodotra ne smete zamenjati s tabletami prednizona s takojšnjim sproščanjem v enakem režimu dajanja.

V primeru zamenjave, zaključka ali prekinitve podaljšane zdravljenja je potrebno upoštevati naslednja tveganja: ponoven zagon aktivnega revmatoidnega artritisa, akutno odpoved nadledvične žleze (še zlasti v stresnih situacijah, npr. med okužbami, po poškodbah, ob povečanem fizičnem naporu), sindrom odtegnitve kortizona.

Zaradi njegovih farmakoloških lastnosti zdravila Lodotra v primeru akutnih indikacij ne smete predpisati namesto tablet prednizona s takojšnjim sproščanjem.

Med uporabo zdravila Lodotra je potrebno upoštevati možnost povečane potrebe po inzulinu ali peroralnih antidiabetikih. Sladkorne bolnike je zato treba skrbno spremljati.

Med zdravljenjem z zdravilom Lodotra je treba pri bolnikih s težko nadzorovano hipertenzijo redno spremljati krvni tlak.

Bolnike s hudim srčnim popuščanjem je potrebno skrbno spremljati zaradi možnosti poslabšanja stanja.

Potrebna je previdnost, kadar se kortikosteroide, vključno s prednizonom, predpisuje bolnikom, ki so nedavno doživeli miokardni infarkt, saj obstaja tveganje za rupturo miokarda.

Potrebna je previdnost, kadar se kortikosteroide, vključno s prednizonom, predpisuje bolnikom, ki imajo ledvično insuficienco.

Dokumentirano je, da se motnje spanja ob uporabi zdravila Lodotra pojavljajo pogosteje kot pri konvencionalnih oblikah s takojšnjim sproščanjem, ki se jemljejo zjutraj. V primeru pojava insomnije, ki se ne izboljša, je priporočljiv prehod na oblike s takojšnjim sproščanjem.

Zdravljenje z zdravilom Lodotra lahko tudi zakrije znake in simptome obstoječe ali razvijajoče se okužbe in tako lahko oteži diagnostiko.

Tudi pri majhnih odmerkih lahko dolgotrajna uporaba zdravila Lodotra privede do povečanega tveganja za okužbe. Te možne okužbe lahko povzročijo tudi mikroorganizmi, ki v normalnih razmerah redko povzročijo okužbe (tako imenovane oportunistične infekcije).

Določene virusne bolezni (norice, ošpice) imajo lahko pri bolnikih, zdravljenih z glukokortikoidi, hujši potek. Posamezniki s slabšim imunskim odzivom, ki še niso preboleli noric ali ošpic, so izpostavljeni še posebej velikemu tveganju. Če ti posamezniki med zdravljenjem z zdravilom Lodotra pridejo v stik z osebami, okuženimi z noricami ali ošpicami, je po potrebi treba pričeti s preventivnim zdravljenjem.

Glukokortikoidi lahko pri bolnikih z znano ali domnevno okužbo z *Strongyloides* (trihina) povzročijo superokužbo z *Strongyloides* in razširjanje z migracijo ličink.

Cepjenja z inaktiviranimi cepivi so v splošnem možna. Vendar je potrebno upoštevati, da je pri večjih odmerkih glukokortikoidov imunski odziv in posledično uspeh cepljenja lahko ogrožen.

V primerih dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Lodotra so indicirani redni zdravniški pregledi (vključno z oftalmološkimi pregledi vsake 3 mesece); v primeru dajanja razmeroma velikih odmerkov je potrebno zagotoviti zadostno oskrbo s kalijem (dodajanje kalija) in zmanjšan vnos natrija ter spremljati serumske vrednosti kalija.

V primeru, da med zdravljenjem z zdravilom Lodotra določeni dogodki povzročijo visok nivo fizičnega stresa (nesreče, kirurški postopki, itd.), bo morda potrebno začasno zvečati odmerek.

V odvisnosti od dolžine zdravljenja in uporabljenega odmerka lahko pričakujemo negativni učinek na presnovo kalcija. Zaradi tega priporočamo profilakso osteoporoze, ki je še zlasti pomembna v primeru prisotnosti drugih faktorjev tveganja (vključno z družinsko predispozicijo, višjo starostjo, pomenopavzalnimi stanjem, nezadostnim uživanjem beljakovin in kalcija, pretiranim kajenjem, pretiranim uživanjem alkohola in tudi z zmanjšano fizično aktivnostjo). Profilaksa temelji na zadostni oskrbi s kalcijem in vitaminom D, kot tudi na fizični aktivnosti. V primeru obstoječe osteoporoze je potrebno razmisliti o dodatnem zdravljenju.

To zdravilo vsebuje laktozo (v obliki monohidrata). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Med jemanjem velikih odmerkov prednizolona v daljšem obdobju (30 mg/dan minimalno 4 tedne), so opazili reverzibilne motnje spermatogeneze, ki so trajale še nekaj mesecev po prenehanju jemanja zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Srčni glikozidi: Učinek glikozidov je ob pomanjkanju kalija lahko povečan.

Saluretični diuretiki/laksativi: Izločanje kalija je povečano.

Antidiabetična zdravila: Učinek na zniževanje krvnega sladkorja je zmanjšan.

Derivati kumarina: Učinek kumarinskih antikoagulantov je lahko povečan ali zmanjšan.

Nesteroidni antiflogistiki/antirevmatiki, salicilati in indometacin: Tveganje za pojav gastrointestinalnih krvavitev je povečano.

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti: Mišična relaksacija je lahko podaljšana.

Atropin in drugi antiholinergiki: Sočasna uporaba zdravila Lodotra lahko vodi v dodatna zvišanja intraokularnega tlaka.

Prazikvantel: Glukokortikoidi lahko zmanjšajo koncentracijo prazikvantela v krvi.

Klorokvin, hidroksiklorokvin, meflokin: Tveganje za pojav miopatij, kardiomiopatij je povečano.

Somatropin: Učinkovitost somatropina je lahko zmanjšana.

Estrogeni (npr. peroralni kontraceptivi): Lahko povečajo učinkovitost glukokortikoidov.

Sladka koreninica: Možna je inhibicija presnove glukokortikoidov.

Rifampicin, fenitoin, barbiturati, bupropion in primidon: Učinkovitost glukokortikoidov je zmanjšana.

Ciklosporin: Krvne ravni ciklosporina so zvišane. Tveganje za pojav epileptičnih napadov je povečano.

Amfotericin B: Tveganje za pojav hipokaliemije je lahko povečano.

Ciklofosfamid: Učinek ciklofosfamida je lahko povečan.

Zaviralci ACE: Povečano tveganje za pojav sprememb krvne slike.

Aluminijevi in magnezijevi antacidi: Absorbcija glukokortikoidov je zmanjšana. Zaradi zakasnjene mehanizma sproščanja zdravila Lodotra pa je interakcija med prednizonom in aluminijevi/magnezijevimi antacidi malo verjetna.

Vpliv na diagnostične metode: Kožne reakcije, povzročene z alergijskimi testi, so lahko zavrte. Porast TSH po dajanju protirelina je lahko zmanjšan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Med nosečnostjo zdravilo Lodotra uporabljamo le, če prednosti odtehtajo možna tveganja. Uporabimo najmanjši učinkovit odmerek zdravila Lodotra, ki je potreben za vzdrževanje ustreznega nadzora bolezni.

Študije na živalih kažejo, da dajanje farmakoloških odmerkov glukokortikoidov med nosečnostjo lahko poveča tveganje za upočasnjeno intrauterino rast ploda, v odrasli dobi za kardiovaskularne in ali metabolne bolezni in lahko vpliva na gostoto glukokortikoidnih receptorjev, metabolni obrat živčnih prenašalcev (*neurotransmitter turnover*) ali na nevrobehavioralni razvoj.

Prednizon je povzročil nastanek volčjega žrela pri poskusih na živalih (glejte poglavje 5.3). V teku je razprava glede možnosti povečanega tveganja za tvorbo volčjega žrela pri človeških zarodkih zaradi jemanja glukokortikoidov med prvim trimesečjem.

Če dajemo glukokortikoide proti koncu nosečnosti, obstaja možnost atrofije skorje nadledvične žleze pri plodu, kar lahko vodi v potrebo po nadomestnem zdravljenju pri novorojenčku, ki ga počasi ukinjamo.

Dojenje

Glukokortikoidi v majhnih količinah prehajajo v materino mleko (do 0,23 % posameznega odmerka). Pri odmerkih do 10 mg na dan je količina, zaužita z materinim mlekom, pod pragom detekcije. Dosedaj niso poročali o škodi, ki bi jo utrpeli novorojenčki. Vseeno glukokortikoide predpišemo le takrat, ko prednosti za mater in otroka odtehtajo tveganja.

Ker se razmerje koncentracije mleko/plazma zviša pri odmerkih nad 10 mg/dan (npr. 25 % serumske koncentracije najdemo v materinem mleku pri odmerku 80 mg prednizona na dan), je priporočljivo, da v takih primerih prenehamo z dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost in resnost neželenih učinkov, navedenih v spodnji preglednici, zavisi od odmerka in trajanja zdravljenja. V priporočenem območju odmerkov zdravila Lodotra (zdravljenje s kortikosteroidi z majhnimi dnevnimi odmerki v območju od 1 do 10 mg) se navedeni neželeni učinki pojavljajo manj pogosto in so manj hudi kot pri odmerkih nad 10 mg.

V odvisnosti od trajanja zdravljenja in od odmerka se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$); *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); *zelo redki* ($< 1/10.000$); *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Pogosti: zmerna levkocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija

Srčne bolezni

Neznana: tahikardija

Bolezni imunskega sistema:

Pogosti: oslavljen imunski odziv, maskiranje okužb, poslabšanje latentnih okužb

Redki: alergijske reakcije

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: povečana dovzetnost za okužbe in resnost okužb

Bolezni endokrinega sistema:

Pogosti: zaviranje delovanja nadledvične žleze, indukcija Cushingovega sindroma (tipični simptomi: obraz v obliki polne lune, debelost zgornjega dela telesa, pletora)

Redki: motnje izločanja spolnih hormonov (amenoreja, impotenca), motnje delovanja ščitnice

Presnovne in prehranske motnje:

Pogosti: zadrževanje natrija z edemi, povečano izločanje kalija (pozor: aritmije), povečan apetit in pridobivanje teže, znižana toleranca za glukozo, *diabetes mellitus*, hiperholesterolemija in hipertrigliceridemija

Neznana: reverzibilna epiduralna, epikardialna ali mediastinalna lipomatoza, hipokaliemična alkalozna

Psihiatrične motnje:

Pogosti: insomnija

Redki: depresija, razdražljivost, euforia, povečana impulzivnost, psihoza

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol

Redki: cerebralni psevdotumor, manifestacija latentne epilepsije in povečano nagnenje k pojavu epileptičnih napadov v primeru izražene epilepsije

Očesne bolezni:

Pogosti: katarakta, še posebej s posteriorno subkapsularno motnostjo, glavkom

Redki: poslabšanje simptomov, povezanih s kornealno razjedo, napredovanje virusnih, glivičnih in bakterijskih vnetij oči

Neznana: centralna serozna horioretinopatija

Žilne bolezni:

Občasni: hipertenzija, povečano tveganje za arteriosklerozo in trombozo, vaskulitis (tudi kot odtegnitveni sindrom po dolgotrajnem zdravljenju)

Bolezni prebavil:

Občasni (brez sočasne uporabe nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil (NSAID)): ulceracije prebavil, krvavitve v prebavilih

Redki: pankreatitis

Neznana: navzea, diareja, bruhanje

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: strije (*striae rubrae*), atrofija, telangiektazije, povečana krhkost kapilar, petehije, ekhimoze

Občasni: hipertrichoza, steroidne akne, upočasnjeno celjenje ran, rozaceji podobni (perioralni) dermatitis, spremembe v pigmentaciji kože

Redki: preobčutljivostne reakcije, npr. eksantem zaradi zdravil

Neznana: hirsutizem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: atrofija in šibkost mišic, osteoporoza (povezana z odmerkom, lahko se pojavi tudi pri kratkotrajni uporabi)

Redki: aseptična osteonekroza (glavice nadlahtnice in stegenice)

Neznana: steroidna miopatija, pretrganje tetive, zlomi vretenc in dolgih kosti

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Fax: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutne zastrupitve z zdravilom Lodotra niso poznane. V primeru prevelikega odmerjanja lahko pričakujemo stopnjevanje neželenih učinkov, zlasti endokrinih in presnovnih ter povezanih z elektroliti (glejte poglavje 4.8).

Za prednizon antidot ni poznan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Glukokortikoidi, oznaka ATC: H02AB07

Prednizon je nefluorirani glukokortikoid za sistemsko zdravljenje.

Prednizon izkazuje od odmerka odvisen učinek na presnovo skoraj vseh tkiv. V fizioloških pogojih so ti učinki bistvenega pomena za zagotavljanje homeostaze organizma med počitkom in v stresnih pogojih, pa tudi za nadzor delovanja imunskega sistema.

V odmerkih, tipičnih za zdravilo Lodotra, ima prednizon takojšnje protivnetno (antiekudativno in antiproliferativno) delovanje in zapoznelo imunosupresivno delovanje. Zavira kemotakso in aktivnosti imunskih celic, kot tudi sproščanje in učinek mediatorjev vnetnih in imunoloških reakcij, npr. lizosomalnih encimov, prostaglandinov in levkotrienov.

Podaljšano zdravljenje z velikimi odmerki vodi v oslavljen odziv imunskega sistema in skorje nadledvične žleze. Mineralotropni učinek, ki je izražen pri hidrokortizonu, je pri prednizonu še vedno zaznaven in lahko vodi v potrebo po spremljanju serumskih vrednosti elektrolitov.

Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom provnetni citokini, kot sta interleukin IL-1 in IL-6 in dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF α), najvišje plazemske vrednosti dosežejo v zgodnjih jutranjih urah (npr. IL-6 med 7. in 8. uro zjutraj). Pokazano je bilo, da se po jemanju zdravila Lodotra in posledičnem nočnem sproščanju prednizona (z začetno absorpcijo med 2. in 4. uro zjutraj in C_{max} med 4. in 6. uro zjutraj) koncentracije citokinov zmanjšajo.

Učinkovitost in varnost zdravila Lodotra so ocenili v 2 randomiziranih, dvojno slepih, nadzorovanih študijah pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom.

V prvi študiji, multicentrični randomizirani, dvojno slepi študiji faze III, ki je trajala 12 tednov in bila izvedena pri skupno 288 bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s prednizonom ali prednizolonom, je skupina, ki je prešla na zdravilo Lodotra v istem odmerku, pokazala povprečno znižanje trajanja jutranje otrdelosti za 23 %, trajanje v referenčni skupini pa se ni spremenilo. Podrobnosti so predstavljene v naslednji preglednici.

Relativna sprememba trajanja jutranje otrdelosti po 12 tednih zdravljenja:

relativna sprememba [%]	zdravilo Lodotra (n = 125)	prednizon s takojšnjim sproščanjem (IR, <i>immediate release</i>) (n = 129)
povprečje (SD)	-23 (89)	0 (89)
mediana (min, max)	-34 (-100, 500)	-13 (-100, 610)

V nadaljnji odprti podaljšani fazi (9 mesečno zdravljenje) je bila povprečna relativna sprememba v trajanju jutranje otrdelosti v primerjavi z osnovnim stanjem približno za 50 % nižja.

Sprememba v trajanju jutranje otrdelosti po 12 mesečnem zdravljenju z zdravilom Lodotra:

trajanje jutranje otrdelosti	zdravilo Lodotra
------------------------------	------------------

[min]	povprečje (SD)	N
0 mesecev začetek študije	156 (97)	107
12 mesecev konec odprte faze	74 (92)	96

V isti študiji, po 12 tednih zdravljenja, so v skupini, zdravljeni z zdravilom Lodotra, opazili mediano znižanje vrednosti proznetnega citokina IL-6 za 29 %, medtem ko v primerjalni skupini, ki je prejela standardni prednizon, niso opazili sprememb. Po 12 mesecih zdravljenja z zdravilom Lodotra je ostala vrednost IL-6 stabilna.

Sprememba vrednosti IL-6 po 12 mesecih:

IL-6 [IU/L]	zdravilo Lodotra	
	mediana (min, max)	N
0 mesecev začetek študije	860 (200, 23000)	142
12 mesecev konec odprte faze	470 (200, 18300)	103

vrednosti < 200 IU/L so bile postavljene na 200 IU/L za omogočenje statistične analize

Učinkovitost zdravila Lodotra, danega dodatno k zdravljenju z drugimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), je bila potrjena v drugem randomiziranem, s placebom primerjanem preskušanju na bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na samostojno zdravljenje z DMARD. Po 12 tednih so imeli bolniki, ki so prejeli zdravilo Lodotra, pomembno višji ACR20 in ACR50 odzivni stopnji (46,8 % oziroma 22,1 %) kakor bolniki, ki so prejeli placebo (29,4 % oziroma 10,1 %). Prisotna je bila tudi višja povprečna sprememba rezultatov ocene DAS 28 v primerjavi z izhodiščnimi rezultati (5,2 za skupino, ki je prejela zdravilo Lodotra in 5,1 za skupino, ki je prejela placebo) in rezultati v 12. tednu v skupini, ki je prejela zdravilo Lodotra (-1,2 točke) in skupino, ki je prejela placebo (sprememba za -0,7 točke). Dodatno je bilo po 12 tednih zdravljenja v skupini, ki je prejela zdravilo Lodotra, povprečno trajanje jutranje otrdelosti 86,0 minut (sprememba za - 66 minut) in v skupini, ki je prejela placebo, 114,1 minute (sprememba za - 42,6 minut). Zdravilo Lodotra lahko varno uporabimo v kombinaciji z drugimi DMARD.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Lodotra so tablete s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo prednizon. Prednizon se sprosti 4 do 6 ur po zaužitju zdravila Lodotra. Nato se prednizon hitro in skoraj v celoti absorbira.

Porazdelitev

Najvišje serumske vrednosti so dosežene približno 6 do 9 ur po zaužitju.

Biotransformacija

Več kot 80 % prednizona se pretvori v prednizolon med presnovo ob prvem prehodu skozi jetra. Razmerje med prednizonom in prednizolonom je približno 1:6 do 1:10. Sam prednizon ima zanemarljiv farmakološki učinek. Aktivni presnovek je prednizolon. Spojini se reverzibilno vežeta na plazemske beljakovine z visoko afiniteto do transkortina (globulin, ki veže kortikosteroide, CBG) in nizko afiniteto do plazemskih albuminov.

Pri majhnih odmerkih (do 5 mg) je prisotnega približno 6 % prostega prednizolona. V tem območju izločanje s presnovo poteka linearno z odmerkom. Pri odmerkih, večjih od 10 mg, je sposobnost

vezave transkortina naraščajoče izčrpana in prisotnega je več prostega prednizolona. To lahko vodi v hitrejše izločanje s presnovo.

Izločanje

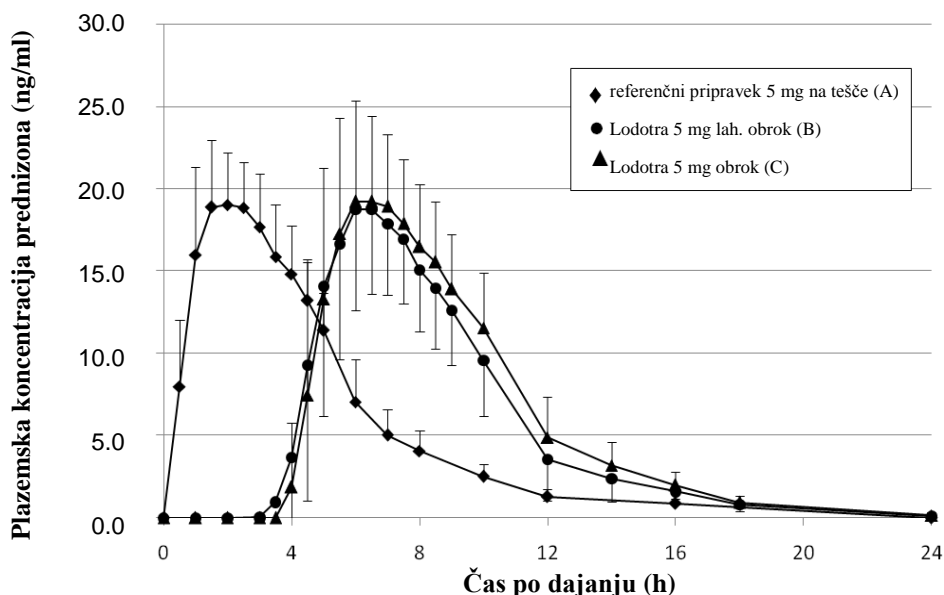
Prednizolon se primarno izloča s presnovo v jetih, do približno 70 % z glukuronidacijo in do približno 30 % s sulfatacijo. Prisotna je tudi konverzija v 11 β , 17 β -dihidroksiandrosta-1,4-dien-3-on in v 1,4-pregnadien-20-ol. Presnovka ne izkazuje hormonalne aktivnosti in se primarno izloči skozi ledvice. Zanimljive količine nespremenjenega prednizona in prednizolona najdemo v urinu. Plazemski razpolovni čas izločanja predniz(ol)ona je približno 3 ure. Pri bolnikih s hudim poslabšanjem delovanja jeter je lahko razpolovni čas podaljšan in je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka. Trajanje biološkega učinka predniz(ol)ona presega trajanje prisotnosti v serumu.

Biološka uporabnost

Študija biološke uporabnosti pri 27 zdravih osebah, izvedena v letu 2003, je pokazala sledeče rezultate v primerjavi s prednizon tabletami s takojšnjim sproščanjem:

parameter	zdravilo Lodotra 5 mg: 2,5 ur po lahkem obroku	zdravilo Lodotra 5 mg: takoj po obroku	referenčni pripravek 5 mg na prazen želodec
največja plazemska koncentracija (C _{max}): ng/ml	20,2 (18,5; 21,9)	21,8 (20,0; 23,7)	20,7 (19,0; 22,5)
čas največje plazemske koncentracije (t _{max}): h	6,0 (4,5; 10,0)	6,5 (4,5; 9,0)	2,0 (1,0; 4,0)
čas zakasnitve sproščanja zdravila (t _{lag}): h	4,0 (3,5; 5,0)	3,5 (2,0; 5,5)	0,0 (0,0; 0,5)
površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa (AUC _{0-∞}): ng x h/ml	110 (101; 119)	123 (114; 133)	109 (101; 118)

Vrednosti predstavljajo geometrijsko povprečje najmanjših kvadratov in razpon vrednosti (*least-square geometric means and range*)



Graf : Povprečne plazemske vrednosti prednizona po enkratnem odmerku 5 mg prednizona, danega v obliki zdravila Lodotra 5 mg ali kot tableta s takojšnjim sproščanjem. 5 mg tableta s takojšnjim sproščanjem (A: na tešče, zaužitje ob 2. zjutraj), Lodotra 5 mg (B: 2,5 uri po lahkem večernem obroku) in Lodotra 5 mg (C: takoj po celotnem večernem obroku).

Plazemski profili koncentracij zdravila Lodotra so zelo podobni profilu tablete s takojšnjim sproščanjem, s pomembno razliko, da profil zdravila Lodotra izkazuje zamik v trajanju 4-6 ur po zaužitju zdravila. Manjše plazemske koncentracije so bile opažene pri 6-7 % odmerkov. Proporcionalnost odmerkov je bila dokazana za zdravilo Lodotra v jakostih 1 mg, 2 mg in 5 mg na osnovi AUC in C_{max} .

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Subkronična/kronična toksičnost

V celicah Langerhansovih otočkov podgan so pod svetlobnim in pod elektronskim mikroskopom po 7 do 14 dneh opazili spremembe ob dnevnem intraperitonealnem dajanju 33 mg/kg telesne mase. Pri kuncih so lahko eksperimentalne poškodbe jeter izzvali z dajanjem 2 do 3 mg/kg telesne mase v trajanju 2 do 4 tedne. Poročali so o histotoksičnih učinkih (mionekrozah) po nekaj tedenskem dajanju 0,5 do 5 mg/kg telesne mase pri morskih prašičkih in 4 mg/kg telesne mase pri psih.

Mutageni in kancerogeni potencial

Toksičnost, ki so jo opazili pri študijah vpliva prednizona na živali, je bila povezana s pretirano farmakološko aktivnostjo. Pri konvencionalnih genotoksičnih raziskavah niso opazili genotoksičnih učinkov prednizona.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih se je izkazalo, da glukokortikoidi, kot je prednizon, povzročajo malformacije (vočje žrelo, malformacije okostja). Ob parenteralnem dajanju so pri podganah opazili manjše anomalije lobanje, čeljusti in jezika. Opazili so zaostalo intrauterino rast (glejte tudi poglavje 4.6).

Podobni učinki pri bolnikih se ob uporabi terapevtskih odmerkov ne zdijo verjetni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

brezvodni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
povidon K 29/32
rdeči železov oksid E172

Obloga tablete:

brezvodni koloidni silicijev dioksid
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
glicerildibehenat
magnezijev stearat
povidon K 29/32
rumeni železov oksid E172

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika: 14 tednov

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik s 30 in 100 tabletami s prirejenim sproščanjem

Bela plastenka, narejena iz polietilena visoke gostote (HDPE). Navojna zaporka iz HDPE (vključno s sušilno kapsulo) s tremi dvignjenimi točkami, razvrščenimi okoli roba, ki omogočajo lažje odpiranje.

Vsebnik s 500 tabletami s prirejenim sproščanjem

Bela plastenka, narejena iz polietilena visoke gostote (z majhno količino LDPE). Navojna zaporka (brez treh dvignjenih točk), narejena iz polipropilena.

Velikost pakiranj: plastenke s 30 in 100 tabletami s prirejenim sproščanjem

Bolnišnično pakiranje: plastenke s 30, 100 in 500 tabletami s prirejenim sproščanjem

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Apollogasse 16-18, 1070 Dunaj, Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00935/001-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09.09.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 29.07.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.10.2014