

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Decortin 5 mg tablete
Decortin 20 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Decortin 5 mg tablete
Svaka tableta sadrži 5 mg prednizona.

Decortin 20 mg tablete
Svaka tableta sadrži 20 mg prednizona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
1 tableta Decortin 5 mg sadrži 40 mg laktoza hidrata

1 tableta Decortin 20 mg sadrži 130 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Decortin 5 mg tablete: bijela, okrugla tableta, promjera oko 7 mm, s urezom na jednoj strani i utiskom EM 18 na drugoj strani.

Decortin 20 mg tablete: bijela, okrugla tableta, promjera oko 9 mm, s križnim urezom na jednoj strani i utiskom EM 76 na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bolesti kod kojih je potrebno sistemsko liječenje glukokortikoidima. Ovisno o tipu i težini bolesti ovo uključuje:

(Sheme doziranja (SD) od „a“ do „d“ opisane su u poglavlju 4.2. Doziranje i način primjene).

Decortin se primjenjuje kod odraslih, djece svih dobi i adolescenata.

Nadomjesno liječenje:

- Adrenokortikalna insuficijencija bilo kojeg porijekla (npr. Adisonova bolest, adrenogenitalni sindrom, adrenalektomija, nedostatak adrenokortikotropnog (ACTH) hormona) koji se pojavljuju nakon razdoblja rasta (lijekovi prvog izbora su hidrokortizon i kortizon).
- Stanja stresa nakon dugotrajnog liječenja kortikosteroidima.

Reumatske bolesti:

- Aktivne faze sistemskih vaskulitisa:

- nodozni poliarteritis (SD:a,b, kod pozitivne serologije na hepatitis B trajanje liječenja ograničeno je na dva tjedna)
- Gigantocelularni arteritis, reumatska polimijalgija (SD:c)
- temporalni arteritis (SD:a, kod akutnog gubitka vida inicijalno pulsna terapija visokim dozama glukokortikoida intravenozno, nakon čega slijedi dugotrajno liječenje uz praćenje sedimentacije eritrocita)
- Wegenerova bolest: indukcijska terapija (SD:a-b) u kombinaciji s metotreksatom (blaži slučajevi kada nisu zahvaćeni bubrezi) ili prema Faucijevom režimu (teški slučajevi kada su zahvaćeni bubrezi i/ili pluća), za održavanje stanja remisije: (SD:d uz postepeno smanjivanje doze) u kombinaciji s imunosupresivima
- Churg-Strauss sindrom: početno liječenje (SD:a-b) kod organskih manifestacija i teških slučajeva u kombinaciji s imunosupresivima, za održavanje stanja remisije (SD:d).
- Aktivne faze sistemskih reumatskih bolesti (SD: a, b)
 - sistemski lupus eritematosus
 - polimiozitis/kronični atrofični polihondritis
 - mješovite bolesti vezivnog tkiva
- Aktivni reumatoidni artritis (SD:a do d) s teškim progresivnim tijekom, npr. destruktivni oblici (SD:a) i/ili ekstraartikularnim manifestacijama (SD:b).
- Ostali upalno reumatski oblici artritisa gdje je radi težine kliničke slike potrebna terapija i ne mogu se primijeniti nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL):
 - spondartritis (ankilozantni spondilitis koji uključuje periferne zglobove (SD:b, c), psorijatični artritis (SD:c, d), enteropatska artropatija s visokom upalnom aktivnošću (SD:a)
 - reaktivni artritis (SD:c)
 - sarkoidni artritis (SD: inicijalno b)
- Karditis kod reumatske groznice, u teškim slučajevima tijekom 2-3 mjeseca (SD:a)
- Juvenilni idiopatski artritis s teškim sistemskim oblikom (Stillova bolest) ili s iridociklitisom koji se ne može liječiti lokalno (SD:a)

Bolesti pluća i bronha:

- Bronhalna astma (SD:c do a), preporučuje se istovremena primjena bronhodilatatora
- Akutna egzacerbacija KOPB-a (SD:b), preporučena terapija do 10 dana
- Intersticijske plućne bolesti kao što su akutni alveolitis (SD:b), plućna fibroza (SD:b), bronhiolitis obliterans organizirajuća pneumonija (BOOP) (SD:b uz postepeno smanjivanje doze), kada je potrebno u kombinaciji s imunosupresivima, kronična eozinofilna pneumonija (SD:b uz postepeno smanjivanje doze), dugotrajno liječenje kroničnih oblika sarkoidoze II i III stupnja (kod dispneje, kašlja i pogoršanja vrijednosti pokazatelja plućne funkcije) (SD:b)

Bolesti gornjih dišnih putova:

- Teški oblici polenoze i alergijskog rinitisa kod kojih se primjena inhalacijskih glukokortikoida pokazala neučinkovitom (SD:c)
- Akutne laringealne i trahealne stenoze : Quincke-ov edem, opstruktivni subglotički laringitis (pseudokrup) (SD:b do a)

Kožne bolesti:

Kožne bolesti koje radi svoje težine ili zahvaćanja dubljih slojeva kože ne mogu biti odgovarajuće liječene kortikosteroidima za vanjsku primjenu, kao što su:

- Alergijske, pseudoalergijske dermatoze i alergijske dermatoze uzrokovane infekcijom npr. akutna urtikarija, anafilaktoidne reakcije, egzantem uzrokovan lijekovima, multiformni eksudativni eritem, toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ova bolest), akutna generalizirana pustuloza, nodozni eritem, akutna febrilna neutrofilna dermatosa (Sweet-ov sindrom), alergijski kontaktni dermatitis (SD: a)
- Ekcem: npr. atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, mikrobn (numularni) dermatitis (SD: b do a)

- Granulomatozne bolesti: sarkodioza, granulomatozni heilitis (monosimptomatski Melkersson-Rosenthalov sindrom) (SD:b do a)
- Bulozne dermatoze: npr. pemfigus, bulozni pemfigoid, benigni pemfigoid mukoznih membrana, IgA-linearna dermatosa (SD:b do a)
- Vaskulitis: npr. alergijski vaskulitis, nodozni poliarteritis (SD:b do a).
- Autoimune bolesti: npr. dermatomiozitis, sistemska sklerodermija (faza induracije), kronični diskoidni i subakutni kutani eritematozni lupus (SD:b do a)
- Dermatoze u trudnoći (također vidjeti dio 4.6.): npr. gestacijski pemfigoid, herpetiformni dermatitis (SD:d do a)
- Eritematoskvamozne dermatoze: npr: pustularna psorijaza, *pityriasis rubra pilaris*, parapsorijaza (SD:c do a)
- Eritrodermija, također kod Sézary sindroma (SD:cdo a)
- Ostale bolesti: Jarisch-Herxheimer-ova reakcija kod liječenja sifilisa penicilinom, brzorastući kavernozi hemangiomi, Behçet-ova bolest, gangrenozna pioderma, eozinofilni fasciitis, *lichen ruber exanthematicus*; nasljedna bulozna epidermoliza (SD:c do a)

Bolesti krvotvornih organa/terapija tumora:

- Autoimuna hemolitička anemija (SD:c do a); idiopatska trombocitopenična purpura (Werlhofova bolest) (SD:a), akutna intermitentna trombocitopenija (SD:a)
- Akutna limfoblastična leukemija, Hodgkin-ova bolest, non-Hodgkin limfom, kronična limfatička leukemija, Waldenström-ova bolest, multipli mijelom (SD:e)
- Hiperkalcemija kod primarnih malignih bolesti (SD:c do a)
- Profilaksa i liječenje povraćanja uzrokovanog citostaticima (SD: b do a), primjena u okviru antiemetične sheme
- Palijativna terapija malignih bolesti (SD:c do a).

Pažnja: Prednizon se može koristiti za ublažavanje simptoma kod uznapredovanih malignih bolesti, kao što su gubitak apetita, anoreksija i opća slabost, tek nakon što su iscrpljene specifične terapijske mogućnosti. Detalji se mogu pronaći u odgovarajućoj literaturi o ovoj temi.

Neurološke bolesti (SD:a):

- Mijastenija gravis (lijek prvog izbora je azatioprin)
- Kronični Guillain-Barre-ov sindrom
- Tolosa-Hunt sindrom
- Polineuropatija i monoklonalna gamopatija
- Multipla skleroza (za postepeno smanjivanje oralnih doza, nakon visokih doza parenteralno davanih glukokortikoida kod akutne epizode)
- „*Jackknife*“ konvulzije

Zarazne bolesti:

- Toksična stanja kod teških zaraznih bolesti (u kombinaciji s antibioticima/kemoterapeuticima), npr. tuberkulozni meningitis (SD:b), teški oblici tuberkuloze pluća (SD:b).

Bolesti oka (SD: b do a):

- Kod sistemskih bolesti koje zahvaćaju oko i kod imunoloških procesa u orbiti i oku: optička neuropatija (gigantocelularni arteritis, anteriorna ishemička optička neuropatija (AION), traumatska optička neuropatija) Behçetova bolest, sarkodioza, endokrina orbitopatija, pseudotumor orbite, odbacivanje transplantata i u određenim oblicima uveitisa kao što su Harada sindrom i simpatička oftalmija.
- Sistemsko liječenje indicirano je samo nakon neuspješnog lokalnog liječenja kod sljedećih bolesti: skleritis, episkleritis, keratitis, kronični ciklitis, uveitis, alergijski konjunktivitis, alkalne opekline, uz antimikrobnu terapiju intersticijskog keratitisa kao autoimune bolesti ili posljedice sifilisa, kod stromalnog herpes simpleks keratitisa samo kod netaknutog epitela rožnice uz redovne oftamološke kontrole.

Bolesti gastrointestinalnog trakta i jetre:

- Ulcerozni kolitis (SD:b do c)
- Crohnova bolest (SD:b)
- Autoimuni hepatitis (SD:b)
- Opekline ezofagusa (SD:a)

Bolesti bubrega i mokraćnog sustava:

- Glomerulonefritis minimalnih promjena (SD: a)
- Ekstrakapilarni proliferativni glomerulonefritis (rapidno progresivni glomerulonefritis) (SD: pulsna terapija u visokim dozama, obično u kombinaciji s citostaticima) kod Goodpastureovog sindroma redukcija i prestanak liječenja, kod svih drugih oblika nastavka dugoročnog liječenja (SD:d)
- Idiopatska retroperitonealna fibroza (SD:b)

4.2. Doziranje i način primjeneDoziranje

Doziranje ovisi o vrsti i težini bolesti, kao i o individualnom odgovoru bolesnika. Općenito, inicijalno se primjenjuju relativno visoke doze koje su kod teških akutnih oblika značajno više nego kod kroničnih bolesti. Ovisno o kliničkim simptomima i individualnoj reakciji bolesnika, doza se može smanjiti do najniže moguće granice održavanja (u pravilu 5 do 15 mg prednizona dnevno) u različitim vremenskim intervalima. Kronične bolesti često zahtijevaju dugotrajno liječenje niskim dozama.

Ako nije drugačije propisano, primjenjuju se sljedeće sheme doziranja:

Nadomjesno liječenje (nakon perioda rasta)

5-7,5 mg prednizona dnevno, podijeljeno u dvije pojedinačne doze (ujutro i u podne, kod adrenogenitalnog sindroma ujutro i navečer). Kod adrenogenitalnog sindroma večernja doza namijenjena je smanjivanju noćnog povećanja ACTH i tako sprječavanju razvoja adrenokortikalne hiperplazije. Ako je potrebno, može se dodati mineralokortikoid (fludrokortizon). U stanjima naročito fizičkog stresa (ozljeda, kirurški zahvat) interkurentne infekcije itd., može biti potrebno povećanje doze za faktor 2 ili 3, a u ekstremnim slučajevima (npr. porod) do faktora 10.

U stanjima stresa nakon dugotrajnog liječenja glukokortikoidima: primjena viših doza do 50 mg prednizona dnevno. Nakon toga postupno smanjivanje doze tijekom nekoliko dana.

Farmakološko liječenje

Sljedeće tablice prikazuju pregled općih smjernica za doziranje u skladu s relevantnim literaturnim podacima:

Odrasli

| Doza | Doza u mg/dan | Doza u mg/kg/TT/dan |
|---------------|----------------------|----------------------------|
| a) Visoka | 80-100 (250) | 1,0-3,0 |
| b) Srednja | 40-80 | 0,5-1,0 |
| c) Niska | 10-40 | 0,25-0,5 |
| d) Vrlo niska | 1,5-7,5 (10) | -/- |

e) U kombinaciji s kemoterapijom vidjeti shemu doziranja "e" (SD:e)

U pravilu, čitava dnevna doza uzima se rano ujutro između 6.00 i 8.00 sati (cirkadijalno liječenje). Visoke dnevne doze mogu se također podijeliti u 2 do 4 individualne doze, a srednje dnevne doze u 2 do 3 individualne doze, ovisno o bolesti koja se liječi.

Pedijatrijska populacija

| Doza | Doza u mg/kg/TT/dan |
|-------------------------|----------------------------|
| Visoke doze liječenja | 2 - 3 |
| Srednje doze liječenja: | 1-2 |
| Doza održavanja: | 0,25 |

Kod djece (period rasta) liječenje prednizonom treba biti intermitentno ili alternirajuće. Odstupanja od ovih doza mogu se dopustiti u posebnim slučajevima (npr. „jackknife“ konvulzije).

Redukcija doze

Kada je postignut željeni klinički učinak i ovisno o primarnoj bolesti, počinje se s redukcijom doze. Ako je dnevna doza podijeljena u nekoliko individualnih doza, najprije se reducira večernja doza, a zatim, ako je primjenjivo, podnevna doza. U početku, doza se smanjuje u nešto većim koracima, a od vrijednosti oko 30 mg dnevno prema niže, u manjim koracima. Klinička situacija određuje da li liječenje treba u potpunosti prekinuti ili je potrebna doza održavanja. Uz pažljivo praćenje tijekom bolesti, kao orijentacija za smanjivanje doze, može se primijeniti sljedeća shema

| | | | |
|-----------------|--------------|--------|--------------------|
| kod > 30 mg | smanjenje po | 10 mg | svakih 2-5 dana |
| kod 30 do 15 mg | smanjenje po | 5 mg | svaki tjedan |
| kod 15 do 10 mg | smanjenje po | 2,5 mg | svakih 1-2 tjedna |
| kod 10 do 6 mg | smanjenje po | 1 mg | svakih 2-4 tjedna |
| Kod < 6 mg | smanjenje po | 0,5 mg | svakih 4-8 tjedana |

Visoke i maksimalne doze uzimane tijekom nekoliko dana mogu se prekinuti bez postepenog smanjivanja doze, ovisno o primarnoj bolesti i kliničkom odgovoru.

Shema doziranja „e“ (SD:e)

Liječenje u onkološkim indikacijama u kombiniranoj terapiji treba se bazirati na važećem protokolu. U pravilu, prednizon se daje jednom dnevno i ne zahtijeva postepeno smanjivanje doze na kraju liječenja. Relevantna literatura daje sljedeće primjere doza prednizona koje se primjenjuju uz ustanovljene kemoterapijske protokole:

- Non-Hodgkin limfom: CHOP protokol, prednizon 100 mg/m², dan 1 kroz 5
- COP protokol, prednizon 100 mg/m², dan 1 kroz 5
- Kronična limfocitna leukemija: Knospe protokol, prednizon 75/50/25 mg dan 1 kroz 3
- Hodgkinova bolest: COPP-ABVD protokol, prednizon 40 mg/m², dan 1 kroz 14
- Multipli mijelom: Alexanian protokol, prednizon 2 mg/kg TT dan 1 kroz 4

Kod određivanja terapije Decortinom potrebno je ispitati mogućnost uvođenja alternirajućeg liječenja. Ovisno o primarnoj bolesti koja se liječi, čim se postigne zadovoljavajući terapijski uspjeh, doza se smanjuje na potrebnu dozu održavanja ili ukida, uz, po potrebi, praćenje odgovora adrenalnog sustava.

Kod hipotireoze ili ciroze jetre mogu biti dovoljne niske doze, ili može biti potrebno smanjenje doze.

Način primjene

Tablete se uzimaju s dovoljno tekućine za vrijeme ili nakon obroka, poželjno za vrijeme ili nakon doručka.

Na raspolaganju su tablete koje sadrže 5 i 20 mg prednizona. Razdjelni urez tablete omogućuje doziranje u skladu s individualnim potrebama.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

U kratkotrajnom liječenju bolesti opasnih po život nema drugih kontraindikacija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje lijekom Decortin može povećati rizik od bakterijskih, virusnih, gljivičnih, parazitskih i oportunističkih infekcija, temeljeno na imunosupresiji. Simptomi ili manifestacije razvoja infekcija mogu biti prikriveni, čime se otežava dijagnoza. Mogu se reaktivirati latentne infekcije, uključujući tuberkulozu ili hepatitis B.

U sljedećim slučajevima liječenje Decortinom može se provoditi samo ako je to neophodno i, kada je to potrebno, u kombinaciji s antiinfektivnom terapijom.

- Akutna virusna infekcija (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, ospice, vodene kozice, herpetični keratitis)
- HBsAg pozitivan kronični aktivni hepatitis
- Približno 8 tjedana prije i 2 tjedna nakon profilaktičkog cijepljenja
- Sistemska mikoza i parazitoza (npr. infestacije nematodima)
- Kod sumnje na ili potvrđene strongiloidoze, glukokortikoidi mogu dovesti do aktivacije ili diseminacije
- Poliomijelitis
- Limfadenitis nakon BCG cijepljenja
- Akutne i kronične bakterijske infekcije
- Tuberkuloza u anamnezi samo uz primjenu tuberkulostatika.

Nadalje, liječenje Decortinom može se provoditi samo ako je to neophodno, uz liječnički nadzor i kada je to potrebno, u kombinaciji sa specifičnom terapijom za:

- Peptički ulkus
- Osteoporozi
- Hipertenziju koju je teško kontrolirati
- Šećernu bolest koju je teško kontrolirati
- Psihijatrijsku bolest (također u anamnezi) uključujući suicidalne misli: preporučuje se neurološko i psihijatrijsko praćenje
- Glaukom uskog i širokog kuta: preporučuje se oftalmološko praćenje i liječenje
- Ulkus ili ozljedu rožnice: preporučuje se oftalmološko praćenje i liječenje.

Zbog rizika od intestinalne perforacije Decortin treba upotrebljavati samo kod bolesti opasnih po život uz pažljivo praćenje kod:

- Teškog ulceroznog kolitisa s prijetećim perforacijama bez peritonealne iritacije
- Divertikulitisa
- Enteroanastomoze (neposredno nakon operativnog zahvata).

Kod bolesnika koji primaju visoke doze glukokortikoida, znakovi peritonealne iritacije nakon gastrointestinalne perforacije mogu biti odsutni.

Istovremena primjena fluorokinolona i glukokortikoida povećava rizik od problema s tetivama, tendinitisa i puknuća tetive.

Bolesnici koji boluju od šećerne bolesti tijekom liječenja Decortinom mogu trebati veće doze inzulina ili oralnih antidijabetika.

Kod bolesnika čiju hipertenziju je teško kontrolirati, tijekom liječenja Decortinom, krvni tlak se mora redovito pratiti.

Bolesnici s teškim srčanim zatajenjem moraju se pomno pratiti radi rizika od pogoršanja njihovog stanja.

Tijekom liječenja mijastenije gravis, simptomi se početno mogu pogoršati te je stoga potrebna prilagodba doze. Terapiju Decortinom treba započeti dozama koje se postepeno povećavaju, naročito kod teških facio-faringealnih simptoma i reduciranog respiratornog volumena.

Dugotrajna primjena malih doza prednizona povećava rizik od infekcija, čak i mikroorganizmima koji u pravilu rijetko uzrokuju infekcije (tzv. oportunističke infekcije).

Cijepljenje neživim cjepivima u pravilu je moguće. Međutim, potrebno je uzeti u obzir da više doze kortikosteroida mogu narušiti imunu reakciju, pa tako i uspjeh cijepljenja.

Tijekom primjene visokih doza prednizona može doći do pojave bradikardije. Pojava bradikardije nije nužno u korelaciji s trajanjem liječenja.

Kod dugotrajnog liječenja Decortinom, potrebna je redovita liječnička kontrola (uključujući oftamološku kontrolu, svaka tri mjeseca); bolesnicima koji primaju relativno visoke doze potrebno je osigurati dovoljnu opskrbu kalijem i restrikciju natrija te pratiti nivo serumskog kalija.

Ukoliko je tijekom liječenja prednizonom bolesnik podvrgnut fizičkom stresu iznad uobičajene razine (npr. bolesti praćene vrućicom, nezgode, operacije, porod), može postati neophodno privremeno povišiti dnevnu dozu prednizona.

Mogu se pojaviti teške anafilaktičke reakcije.

Također se može očekivati negativni učinak na metabolizam kalcija čija težina ovisi o trajanju liječenja i primijenjenoj dozi. Stoga se preporučuje profilaksa osteoporoze. To se naročito odnosi kada su prisutni faktori rizika kao što su genetska predispozicija, starija dob, postmenopauza, manjak/nedostatak bjelancevina i kalcija u prehrani, prekomjerno pušenje i manjak fizičke aktivnosti. Prema tome, profilaksa podrazumijeva dodatak dovoljnih količina kalcija i vitamina D i fizičku aktivnost. Kada je osteoporoza već prisutna, mora se započeti s dodatnim liječenjem.

Kod završetka ili prekidanja dugotrajnog liječenja treba uzeti u obzir sljedeće rizike: Pogoršanje ili ponovna pojava primarne bolesti, akutna adrenokortikalna insuficijencija (naročito u situacijama stresa, npr. tijekom infekcija, nakon nezgoda, povećanog fizičkog napora), sindrom ukidanja kortizona.

Ako se za vrijeme korištenja glukokortikoida bolesnici razbole od određenih virusnih bolesti (vodene kozice, ospice), mogu nastupiti teške komplikacije. Djeca smanjene otpornosti (imunosupresija) i osobe koje nisu imale vodene kozice ili ospice su osobito rizični. Ukoliko ove osobe tijekom liječenja dođu u kontakt s osobama koje boluju od vodenih kozica ili ospica, treba započeti s preventivnim liječenjem.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Sklerodermijska renalna kriza

Zbog zabilježene povećane incidencije sklerodermijske renalne krize (s mogućim smrtnim ishodom) s hipertenzijom i smanjenim izlučivanjem urina potreban je oprez u bolesnika sa sistemskom sklerozom kod primjene dnevne doze od 15 mg prednizolona ili više. Stoga je potrebno redovito provjeravati krvni tlak i funkciju bubrega (s-kreatinin). U slučaju sumnje na renalnu krizu potrebno je pomno nadzirati krvni tlak.

Feokromocitomska kriza

Nakon primjene kortikosteroida, prijavljena je feokromocitomska kriza, koja može biti smrtonosna. Pacijentima sa suspektnim ili dokazanim feokromocitomom, kortikosteroide se smije davati tek nakon odgovarajuće procjene rizika i koristi.

Pedijatrijska populacija

Budući da prednizon ima učinak inhibicije rasta, djeca se mogu liječiti samo kod vitalnih indikacija, a kod dugotrajne terapije, njihov rast je potrebno redovito pratiti. Liječenje prednizonom treba biti privremeno ili, u slučaju dugotrajne terapije, alternirajuće.

Stariji bolesnici

Kod starijih je bolesnika potrebna pažljiva procjena koristi prema riziku, naročito s obzirom na nuspojave kao što je osteoporoza.

Primjena Decortina može dati pozitivan rezultat kod doping testa.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Druge interakcije navedene su na temelju podataka iz kliničke prakse.

- Srčani glikozidi: pojačan glikozidni učinak kao posljedica gubitka kalija
- Saluretici/laksativi: povećanje gubitka kalija
- Antidiabetici: smanjen učinak na sniženje šećera u krvi
- Derivati kumarina (antikoagulansi): antikoagulantni učinak može biti oslabljen ili pojačan. Kod istovremene primjene potrebno je prilagoditi dozu antikoagulanta
- Nesteroidni protuupalni lijekovi, salicilati i indometacin: povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja
- Nedepolarizirajući mišićni relaksansi: opuštanje mišića može se produžiti
- Atropin, drugi antikolinergici: Kod istovremene primjene moguće dodatno povišenje očnog tlaka
- Prazikvantel: moguće smanjenje koncentracije prazikvantela u krvi inducirano kortikoidima
- Klorokin, hidroksiklorokin, meflokin: povećan rizik miopatije i kardiomiopatije
- Somatropin: učinak somatropina se smanjuje
- Protirelin: Primjena protirelina može smanjiti porast TSH
- Estrogeni (npr. supresori ovulacije): mogu produžiti poluzivot glukokortikoida. Zbog toga klinički učinak glukokortikoida može biti pojačan.
- Antacidi: Kod istovremenog uzimanja hidroksida magnezija ili aluminija, moguća je smanjena apsorpcija prednizona. Oba lijeka potrebno je uzeti kako bi se osigurao dovoljan vremenski razmak (2 sata)
- CYP3A4 - aktivirajuće tvari kao što su rifampicin, fenitoin, barbiturati karbamazepin i pirimidon: učinak kortikoida može biti umanjen
- Efedrin: metabolizam glukokortikoida može biti ubrzan što može smanjiti djelotvornost glukokortikoida.

- CYP3A4 - inhibirajuće tvari (npr. ketokonazol, itraconazol) mogu pojačati učinak kortikoida
- Imunosupresivi: Povećana osjetljivost na infekcije i potencijalno izbijanje ili manifestacija latentnih infekcija
- Ciklosporin: Povećanje razine ciklosporina u krvi. Povećani rizik od cerebralnih konvulzija
- ACE inhibitori: povećan rizik od promjene krvne slike
- Florokinoloni mogu povećati rizik od problema s tetivama.

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Učinak na testove:

Mogu biti potisnute reakcije na koži pri alergijskim testovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Liječenje Decortinom tijekom trudnoće može se započeti samo nakon pažljive procjene koristi prema riziku. Kod dugotrajnog liječenja glukokortikoidima tijekom trudnoće, ne mogu se isključiti poremećaji fetalnog rasta. U studiji na životinjama, prednizon je uzrokovao razvoj rascjepa nepca (vidjeti 5.3). Razmatra se postojanje povećanog rizika od razvoja rascjepa nepca kod humanog fetusa u slučaju liječenja glukokortikoidima tijekom prvog tromjesečja. U slučaju liječenja pri kraju trudnoće postoji rizik od atrofije kore nadbubrežne žlijezde fetusa, te u neonatalnom razdoblju može biti potrebno nadomjesno liječenje, uz postepeno smanjivanje doze.

Dojenje

Glukokortikoidi u majčino mlijeko prelaze u malim količinama (do 0,23% individualne doze). Kod doza do 10 mg/dan količina prenešena putem mlijeka je ispod granica detekcije. Do danas nije poznato da bi ovo prouzročilo bilo kakvo oštećenje kod djeteta.

Međutim, prednizon se može propisati tijekom dojenja samo ako je strogo indicirano. Budući da se kod viših doza povećava udio mlijeko/koncentracija u plazmi (25% serumske koncentracije u mlijeku kod 80 mg prednizona na dan) u ovim slučajevima savjetuje se prestanak dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Do danas nema podataka da bi Decortin narušavao sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Hormonsko nadomjesno liječenje:

Kod pridržavanja preporučenih doza rizik od nuspojava je nizak.

Farmakološko liječenje:

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave koje strogo ovise o dozi i trajanju terapije. Zbog toga se ne može utvrditi njihova učestalost pojavljivanja.

Infekcije i infestacije

Prikrivanje znakova infekcije, manifestacija, egzacerbacija ili reaktivacija virusnih, gljivičnih, bakterijskih, parazitskih kao i oportunističkih infekcija, aktiviranje strongiloidoze (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Umjerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija.

Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti, egzantem uzrokovan lijekovima, alergijske reakcije, teške anafilaktičke reakcije kao što su aritmija, bronhospazam, hipotenzija ili hipertenzija, cirkulatorni kolaps, srčani zastoj, oslabljen obrambeni sustav.

Endokrini poremećaji

Adrenalna supresija i indukcija Cushingovog sindroma (tipični simptomi: mjesečevo lice, debljina trupa i pletora).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Retencija natrija s pojavom edema, povećano izlučivanje kalija (pažnja: moguća pojava aritmija), dobivanje na težini, smanjena tolerancija glukoze, šećerna bolest, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija. Pojačan apetit.

Psihijatrijski poremećaji

Depresija, razdražljivost, euforija, povećana motivacija, psihoza, manija, halucinacije, emotivna nestabilnost, tjeskoba, poremećaji spavanja, suicidalne misli.

Poremećaji živčanog sustava

Pseudotumor cerebri, pojava latentne epilepsije, povećana tendencija za razvoj napada kod bolesnika s manifestiranom epilepsijom.

Poremećaji oka

Katarakta, osobito sa zamućenjem na stražnjoj kapsuli, glaukom, izbijanje simptoma ulkusa rožnice, napredovanje virusnih, gljivičnih i bakterijskih infekcija oka, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.).

Srčani poremećaji

Bradikardija*

*Nakon visokih doza

Krvožilni poremećaji

Hipertenzija, povećan rizik od tromboze i arterioskleroze, vaskulitis (također u obliku simptoma apstinencije nakon dugotrajnog liječenja), povećana krhkost kapilara.

Poremećaji probavnog sustava

Peptički ulkus, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Strije po koži (*striae rubrae*), atrofija kože, telangiektazije, petehije, ekhimoze, hipertrichoza, steroidne akne, perioralni dermatitis, promjene u pigmentaciji kože.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Atrofija ili slabost mišića, miopatija, osteoporoza (ovisna o dozi, također se može pojaviti kod kratkotrajne primjene), aseptična nekroza kostiju. Problemi s tetivama, tendinitis, u individualnim slučajevima puknuća tetive i epiduralna lipomatoza. Inhibicija rasta kod djece.

Sklerodermijska renalna kriza

Pojava sklerodermijske renalne krize razlikuje se između različitih subpopulacija. Najveći rizik prijavljen je u bolesnika s difuznom sistemskom sklerozom. Najmanji rizik prijavljen je u bolesnika s ograničenom sistemskom sklerozom (2 %) i juvenilnom sistemskom sklerozom (1 %).

Napomena: Prebrzo smanjivanje doze nakon dugotrajnog liječenja može dovesti do tegoba kao što su bolovi u mišićima i globovima.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nenormalno lučenje spolnih hormona (što ima za posljedicu amenoreju, hirzutizam, impotenciju).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Usporeno zarastanje rana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave **navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

Akutna intoksikacija prednizonom nije poznata. U slučaju predoziranja očekuje se povećan razmjer nuspojava (vidjeti dio 4.8. Nuspojave), naročito endokrinog sustava, metabolizma i ravnoteže elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Kortikosteroidi za sustavnu primjenu, glukokortikoidi, ATK oznaka: H02AB07.

Prednizon je nefluorirani glukokortikoid za sistemsko liječenje.

U ovisnosti o dozi ima učinak na metabolizam gotovo svih tkiva i organa.

U fiziološkom smislu ovaj je učinak vitalan za održavanje i homeostazu organizma u mirovanju i pri fizičkoj aktivnosti te reguliranju aktivnosti imunološkog sustava.

Kod zatajivanja ili insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde prednizon može zamijeniti endogeni hidrokortizon. Kod metaboličke ravnoteže djeluje na metabolizam ugljikohidrata, proteina i masti. Djelovanje 5 mg prednizona je ekvivalentno djelovanju 20 mg hidrokortizona.

Budući da je mineralotropni učinak prednizona zanemariv, pri nadomjesnom liječenju kod zatajivanja kore nadbubrežne žlijezde dodatno je potrebno primjenjivati i mineralokortikoide.

Kod adrenogenitalnog sindroma, prednizon zamjenjuje kortizol koji nedostaje uslijed enzimskog defekta i inhibira povećanu produkciju kortikotropina u hipofizi, kao i povećanu produkciju androgena u kori nadbubrežne žlijezde. Ako enzimski defekt zahvaća sintezu mineralokortikoida, oni se moraju dodatno nadomjestiti.

Doze veće nego što je to potrebno za supstituciju prednizona imaju nagli protuupalni (antieksudativni i antiproliferativni) te kasni imunosupresivni učinak. Inhibira kemotaksiju i aktivnost stanica imunog sustava kao i oslobađanje i učinak medijatora upalnih i imunih reakcija, npr. lizosomne enzime, prostaglandine i leukotriene. Kod bronhalne opstrukcije učinak bronhodilatatora betamimetika je potenciran (permissivni učinak). Dugotrajno liječenje visokim dozama vodi do involucije imunog sustava i kore nadbubrežne žlijezde.

Mineralotropni učinak hidrokortizona, a koji se može zamijetiti kod prednizona, može zahtijevati praćenje serumskih elektrolita.

Učinak prednizona pri opstrukciji dišnih putova se temelji na inhibiciji upalnog procesa, supresiji ili prevenciji edema sluznice, inhibiciji bronhalne opstrukcije, inhibiciji ili smanjenju produkcije sluzi kao i smanjenju viskoznosti sluzi. Ovi učinci javljaju se kao posljedica sljedećih mehanizama: stabilizacija

membrane, normalizacija odgovora glatkih mišića u bronhima na beta 2-simpatomimetike, što je bilo smanjeno pri dugotrajnoj primjeni, slabljenje reakcije tipa I od drugog tjedna liječenja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene prednizon se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira, a maksimalna se serumska koncentracija dostiže za 1-2 sata. Pri prvom prolasku kroz jetru 80-100 % prednizona metabolizira se do prednizolona. Reverzibilno se veže na transkortin i plazmatski albumin.

Prednizon se predominantno metabolizira u jetri, glukuronacijom (oko 70%) i sulfatacijom (oko 30%). Postoji i parcijalna konverzija do 11 beta, 17 beta-dihidroksiandroste-1,4-dien-3-ona i 1,4-pregnadien-20-ola. Metaboliti su hormonski inaktivni i pretežno se eliminiraju bubrezima. U neizmjenjenom obliku prednizon / prednizon u urinu se mogu naći samo u minimalnom udjelu. Poluvrijeme eliminacije iz plazme je oko 3 sata, a produljeno je kod teških poremećaja funkcije jetre. Trajanje djelovanja prednizona je dulje nego što je njegovo zadržavanje u serumu; kod srednjih doza iznosi 18 do 36 sati.

Bioraspoloživost

Relativna bioraspoloživost/bioraspoloživost 5 mg prema 20 mg

Kod randomizirane dvostruke *cross-over* studije iz 1993. provedene na 12 muških osoba o relativnoj bioraspoloživosti / bioekvivalenciji, jedna tableta Decortin 20 mg (test) uspoređena je s 4 tablete Decortina 5 mg (referentna doza), tablete su uzete ujutro nakon klasičnog doručka.

Dobiveni su slijedeći rezultati:

| Parametri * | Prednizon | | Prednizonon | |
|---|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Decortin 20 mg | Decortin 5 mg | Decortin 20 mg | Decortin 5 mg |
| Maksimalna koncentracija u plazmi (c_{max}) (ng/ml) | 44,91 (11,07) | 45,24 (9,37) | 357,3 (73,02) | 337,0 (72,3) |
| Vrijeme maksimalne koncentracije u plazmi (t_{max}) (h) | 3,92 (1,00) | 3,04 (1,29) | 1,25 (0,48) | 1,25 (0,71) |
| površina ispod krivulje (AUC) (hxng/ml) | 297,7 (83,1) 337,5 (94,6) | 287,5 (89,2) 329,0 (97,1) | 1903,5 (333,6) 2019,5 (308,3) | 1934,2 (515,4) 2009,2 (473,7) |

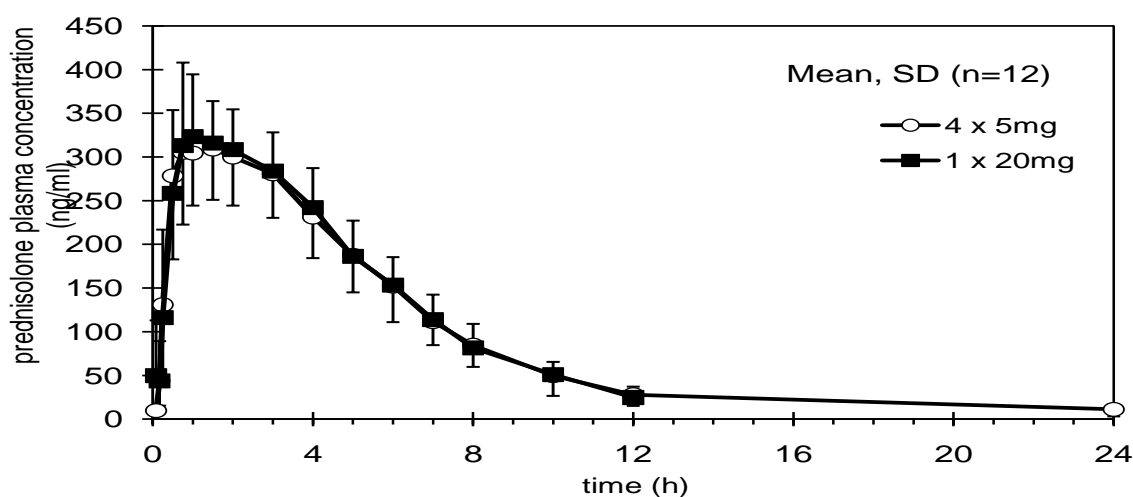
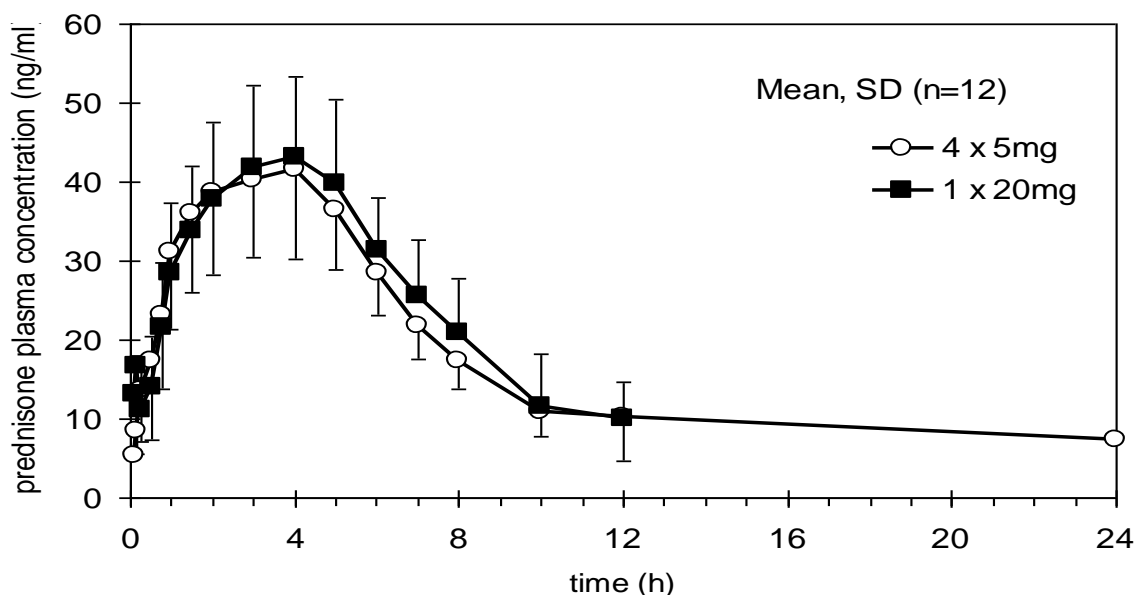
*navedene vrijednosti su srednje vrijednosti i standardne devijacije

| Statistička metoda | Parametar | Prednizon | | Prednizonon | |
|--------------------|-----------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| | | Točka procjene | 90% Interval pouzdanosti | Točka procjene | 90% Interval pouzdanosti |
| ANOVA ln | AUC | 102,11 | 81,76-127,54 | 100,9 | 87,47-116,6 |
| ANOVA ln | c_{max} | 97,89 | 80,54-118,97 | 106,22 | 91,27-123,63 |

Temeljeno na individualnoj usporedbi AUC-a, relativna bioraspoloživost prednizona je u prosjeku 102%, a prednizolona 101%.

CV-ANOVA za procjenu intraindividualne varijabilnosti prednizona i prednizolona rezultira s 32,70%, odnosno 19,96% za AUC, 25,06%, odnosno 20,91% za C_{max} .

Tijek prosječne koncentracije prednizona i prednizolona nakon uzimanja 1 tablete Decortina 20 mg i 4 tablete Decortina 5 mg:



Relativna biorasploživost/bioraspoloživost 1 mg prema 5 mg

Još jedna studija istog dizajna, također provedena 1993, usporedila je 5 tableta Decortin 1 mg (test) s jednom tabletom Decortina 5 mg (referentna doza).

Dobiveni su slijedeći rezultati:

| | Prednizon | Prednizolon |
|--|-----------|-------------|
|--|-----------|-------------|

| Parametri * | Decortin 1mg | Decortin 5 mg | Decortin 1 mg | Decortin 5 mg |
|---|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Maksimalna koncentracija u plazmi (c_{max}) (ng/ml) | 14,42 (2,28) | 14,05 (1,19) | 111,8 (15,5) | 109,9 (14,4) |
| Vrijeme maksimalne koncentracije u plazmi (t_{max}) (h) | 3,17 (1,03) | 3,12 (0,84) | 1,63 (0,64) | 1,96 (0,75) |
| površina ispod krivulje (AUC) (hxng/ml) | 66,3 (12,2) | 68,8 (17,4) | 475,0 (70,2) | 501,3 (73,4) |

*0-t, kao ostali integral <20%
(navedene vrijednosti su srednje vrijednosti i standardne devijacije)

| Statistička metoda | Parametar | Prednizon | | Prednizolon | |
|--------------------|-----------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| | | Točka procjene | 90% Interval pouzdanosti | Točka procjene | 90% Interval pouzdanosti |
| ANOVA ln | AUC | 97,26 | 90,05-105,05 | 94,70 | 91,51-98,00 |
| ANOVA ln | c_{max} | 101,86 | 94,59-109,68 | 101,75 | 98,75-104,84 |

Temeljeno na individualnoj usporedbi AUC-a, relativna biorasploživost prednizona je u prosjeku 97%, a prednizolona 95%.

CV-ANOVA za procjenu intraindividualne varijabilnosti prednizona i prednizolona rezultira s 11,58%, odnosno 4,51% za AUC, 10,34%, odnosno 12,22% za C_{max} .

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci temeljeni na konvencionalnim studijama farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reprodukcije toksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Akutna toksičnost

U studijama koje su ispitivale akutnu toksičnost prednizolona i prednizona u štakora, nađeno je da je LD_{50} (koja je uključivala smrt unutar 7 dana), nakon jednostruke primjene, bila 240 mg prednizolona / kg TT.

Subkronična/Kronična toksičnost

Nakon dnevne intraperitonealne primjene od 33 mg / kg TT predniz(ol)ona tijekom 7 do 14 dana, u štakora, optičkim i elektronskim mikroskopom mogu se primijetiti promjene na Langerhans-ovim otočićima. Eksperimentalno je inducirano oštećenje jetre u zečeva dnevnom primjenom 2-3 mg / kg TT tijekom 2 do 4 tjedna. Histološki učinci u smislu mišićne nekroze primijećeni su nakon nekoliko tjedana primjene doze od 0,5 do 5 mg / kg TT u zamorčića i 4 mg / kg TT u pasa.

Kancerogenost i mutagenost

Podaci iz postojećih studija za glukokortikoide ne ukazuju na bilo kakva relevantna genotoksična svojstva.

Oštećenje plodnosti

Kod miševa, zamoraca i zečeva, prednizolon uzrokuje rascjep nepca. U štakora, nakon parenteralne primjene, primjećene su blage anomalije lubanje, čeljusti i jezika. Zabilježeni su i poremećaji intrauterinog rasta (također vidjeti dio 4.6).

Primijenjen u visokoj dozi nakon duljeg razdoblja (30 mg dnevno najmanje 4 tjedna) prednizolon uzrokuje oštećenje spermatogeneze s trajanjem od nekoliko mjeseci nakon prestanka uzimanja lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat (vrst C)
hipromeloza
talk
laktoza hidrat
kukuruzni škrob.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Decortin 5 mg tablete
20 tableta u blister (PVC/Al) pakiranju.
100 tableta u blister (PVC/Al) pakiranju.

Decortin 20 mg tablete
10 tableta u blister (PVC/Al) pakiranju.
50 tableta u blister (PVC/Al) pakiranju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck d.o.o., Oreškovićeva ulica 6H/1, 10010 Zagreb.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Decortin 5 mg tablete: HR-H-977673553
Decortin 20 mg tablete: HR-H-552223587

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Decortin 5 mg tablete:

Datum prvog odobrenja: 28. svibnja 1997.
Datum posljednje obnove: 28. travnja 2017.

Decortin 20 mg tablete:

Datum prvog odobrenja: 12. listopada 1998.
Datum posljednje obnove: 28. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. veljače 2022.