

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NIZON®
5 mg
tablete
prednizon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži: Prednizona 5 mg.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete bijele boje, okruglog oblika, s diobenom crtom s jedne strane.

Tableta se može podijeliti na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

NIZON je indiciran za liječenje bolesti kod kojih je neophodna sistemska terapija s glukokortikoidima. Ovisno o tipu i težini bolesti, to uključuje (sheme doziranja (SD) od „a“ do „d“ opisane su u dijelu 4.2. Doziranje i način primjene):

NIZON se primjenjuje u odraslih, djece svih dobnih grupa i adolescenata.

Nadomjesno liječenje

- Adrenokortikalna insuficijencija bilo kojeg porijekla (npr. Adisonova bolest, adrenogenitalni sindrom, adenalektomija, nedostatak ACTH-a), koja se pojavljuje nakon perioda rasta (lijekovi prvog izbora su hidrokortizon i kortizon).
- Stanja stresa nakon dugotrajnog liječenja s kortikosteroidima.

Reumatske bolesti

- Aktivne faze sistemskog vaskulitisa:
 - nodozni panarteritis (SD: a, b, kod pozitivne serologije na hepatitis B, trajanje liječenja ograničeno je na dvije sedmice);
 - gigantocelularni arteritis, reumatska polimijalgija (SD: c);
 - temporalni arteritis (SD: a, kod akutnog gubitka vida primjenjuje se inicijalna intravenska udarna terapija s visokim dozama glukokortikoidima, te dugotrajno liječenje uz praćenje sedimentacije eritrocita);
 - Wegenerova granulomatoza: primjenjuje se indukcijska terapija (SD: a-b) u kombinaciji s metotreksatom (blaži slučajevi kod kojih nisu zahvaćeni bubrezi) ili prema Faucijevoj

- shemi (teški slučajevi kod kojih su zahvaćeni bubrezi i/ili pluća), za održavanje stanja remisije: (SD: d, uz postepeno smanjivanje doze) u kombinaciji s imunosupresivima;
- Churg-Straussov sindrom: početno liječenje (SD: a-b) kod organskih manifestacija i teških slučajeva u kombinaciji s imunosupresivima, a za održavanje stanja remisije (SD: d).
- Aktivne faze sistemskih reumatskih bolesti (SD: a, b):
 - sistemski lupus eritematosus;
 - polimiozitis/hronični atrofijski polihondritis;
 - miješane kolagenoze.
- Aktivni reumatoidni artritis (SD: a do d) s teškim progresivnim tokom, npr. destruktivni oblici (SD: a) i/ili ekstraartikularne manifestacije (SD: b).
- Drugi oblici upalnog reumatskog artritisa, gdje je radi težine kliničke slike potrebna terapija, a 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: b inicijalno).
- Karditis kod reumatske groznice, u teškim slučajevima tokom 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

- Bronhijalna astma (SD: c do a), preporučuje se istovremena primjena bronhodilatatora.
- Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne plućne bolesti (SD: b), preporučeno trajanje terapije je 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, hronična eozinofilna pneumonija (SD: b, uz postepeno smanjivanje doze), dugotrajno liječenje hroničnih oblika sarkoidoze stadija II i III (kod dispneje, kašlja i pogoršanja vrijednosti pokazatelja plućne funkcije) (SD: b).
- Profilaksa respiratornog distress sindroma u nedonoščadi (SD: b, dva puta).

Bolesti gornjih disajnih puteva

- Teški oblici polenoze i alergijskog rinitisa, kod kojih se intranazalna primjena glukokortikoida pokazala neefikasnom (SD: c).
- Akutne laringealne i trahealne stenoze: Quinckeov edem, opstruktivni subglotički laringitis (pseudokrup) (SD: b do a).

Kožne bolesti

Bolesti kože i sluznica, koje zbog svoje težine ili stepena sistemske zahvaćenosti ne mogu biti odgovarajuće liječene topikalnim glukokortikoidima, kao što su:

- Alergijske, pseudoalergijske i infektivno-alergijske bolesti, npr. akutna urtikarija, anafilaktoidne reakcije, egzantem uzrokovan lijekovima, multiformni eksudativni eritem, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), akutna generalizirana pustuloza, nodozni eritem, akutna febrilna neutrofilna dermatoza (Sweetov sindrom), alergijski kontaktni dermatitis (SD: b do a);
- Ekcem: npr. atopijski ekcem, kontaktni ekcem, mikrobn (numularni) ekcem (SD: b do a);
- Granulomatozne bolesti: sarkodioza, granulomatozni heilitis (monosimptomatski Melkersson-Rosenthalov sindrom) (SD: b do a);
- Bulozne dermatoze: npr. pemfigus vulgaris, bulozni pemfigoid, benigni pemfigoid mukoznih membrana, IgA-linearna dermatoza (SD: b do a);
- Vaskulitis: npr. alergijski vaskulitis, nodozni poliarteritis (SD: b do a);

- Autoimune bolesti: npr. dermatomiozitis, sistemska skleroderma (faza induracije), hronični diskoidni i subakutni kutani lupus eritematozus (SD: b do a);
- Dermatoze u trudnoći (vidjeti također dio 4.6.): npr. gestacijski herpes, herpetiformni impetigo (SD: d do a);
- Eritematoskvamozne dermatoze: npr. pustularna psorijaza, *pityriasis rubra pilaris*, grupa parapsorijaze (SD: c do a);
- Eritrodermija, također i kod sindroma Sézary (SD: c do a);
- Druge bolesti: Jarisch-Herxheimerova reakcija kod liječenja sifilisa s penicilinom, brzorastući kavernozi hemangiomi, Behçetova bolest, gangrenozna pioderma, eozinofilni fasciitis, *lichen ruber exanthematicus*; nasljedna bulozna epidermoliza (SD: c do a).

Hematološke/onkološke bolesti

- Autoimuna hemolitička anemija (SD: c do a); idiopatska trombocitopenična purpura (Werlhofova bolest) (SD: a), akutna intermitentna trombocitopenija (SD: a).
- Akutna limfoblastična leukemija, Hodgkinova bolest, non-Hodgkinov limfom, hronična limfatična leukemija, Waldenströmova bolest, multipli mijelom (SD: e).
- Hiperkalcijemija kod primarnih malignih bolesti (SD: c do a).
- Profilaksa i terapija povraćanja uzrokovanog citostaticima (SD: b do a), primjena u okviru antiemetičkih shema.
- Palijativna terapija malignih bolesti (SD: c do a).
Pažnja: prednizon se za ublažavanje simptoma, kao što su manjak apetita, anoreksija i opšta slabost kod uznapredovali malignih bolesti, može primjenjivati tek nakon što su iscrpljene specifične terapijske mogućnosti. Detalji se mogu pronaći u važećoj specijalističkoj literaturi o ovoj temi.

Neurološke bolesti (SD: a)

- Miastenija gravis (lijek prvog izbora je azatioprin).
- Hronični Guillain-Barreov sindrom.
- Tolosa-Huntov sindrom.
- Polineuropatija kod monoklonalne gamopatije.
- Multipla skleroza (za podešavanje oralnih doza nakon parenteralne primjene visokih doza glukokortikoida u toku akutne epizode).
- „Jackknife“ konvulzije.

Infektivne bolesti

- Toksična stanja kod teških infektivnih bolesti (u kombinaciji s antibioticima/hemoterapeuticima), npr. tuberkulozni meningitis (SD: a), teški, progresivni oblik tuberkuloze pluća (SD: b).

Bolesti oka (SD: b do a)

- Kod sistemskih bolesti kojima je zahvaćeno oko, te kod imunoloških procesa u orbiti i u oku: optička neuropatija (npr. gigantocelularni arteritis, anteriorna ishemična optička neuropatija (AION), traumatska optička neuropatija) Behçetova bolest, sarkoidioza, endokrina orbitopatija, pseudotumor orbite, odbacivanje transplantata i određeni oblici uveitisa, kao što su Harada sindrom i simpatička oftalmija.
- Sistemsko liječenje indicirano je samo nakon neuspješnog lokalnog liječenja kod sljedećih bolesti: skleritis, episkleritis, keratitis, hronični ciklitis, uveitis, alergijski konjunktivitis, alkalne opekotine, u povezanosti s antimikrobnom terapijom intersticijskog keratitisa kao autoimune bolesti ili kao posljedice sifilisa, kod stromalnog herpes *simplex* keratitisa (samo u slučaju intaktnog kornealnog epitela i uz redovne oftamološke kontrole).

Bolesti gastrointestinalnog trakta i jetre

- Ulcerozni kolitis (SD: b do c).

- Crohnova bolest (SD: b).
- Autoimuni hepatitis (SD: b).
- Opekotine ezofagusa (SD: a).

Nefrološke bolesti

- Glomerulonefritis s minimalnim promjenama (SD: a).
- Ekstrakapilarni proliferativni glomerulonefritis (rapidni progresivni glomerulonefritis) (SD: udarna terapija s visokim dozama, obično u kombinaciji s citostaticima), kod Goodpastureovog sindroma redukcija i prestanak liječenja, a kod svih ostalih oblika, dugotrajni nastavak liječenja (SD: d)
- Idiopatska retroperitonealna fibroza (SD: b).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje zavisi od vrste i težine bolesti, kao i od individualnog odgovora pacijenta. Generalno, inicijalno se primjenjuju relativno visoke doze, koje kod teških akutnih oblika moraju biti značajno više nego kod hroničnih bolesti. Ovisno o kliničkim simptomima i individualnom odgovoru pacijenta, doza se može različitom brzinom (u različitim vremenskim intervalima) smanjiti do najniže moguće doze održavanja (u pravilu između 5 i 15 mg prednizona dnevno). Hronične bolesti često zahtijevaju dugotrajno liječenje s niskim dozama održavanja.

Ako nije drugačije propisano, primjenjuju se sljedeće preporuke za doziranje:

Nadomjesno liječenje (nakon perioda rasta)

5-7,5 mg prednizona dnevno, podijeljeno u dvije pojedinačne doze (ujutro i u podne, a kod adrenogenitalnog sindroma ujutro i navečer). Kod adrenogenitalnog sindroma, večernja doza namijenjena je smanjivanju noćnog povećanja ACTH-a, a time i sprječavanju hiperplazije nadbubrežne žlijezde. Ako je potrebno, može se dodati i mineralokortikoid (fludrokortizon). U slučaju naročitog tjelesnog stresa (traume, hirurški zahvati), interkurentnih infekcije itd., može biti potrebno povećanje doze za 2-3 puta, a kod ekstremnog stresa (npr. porod) i do 10 puta.

U stanjima stresa nakon dugotrajnog liječenja s glukokortikoidima: rano uključivanje doze do 50 mg prednizona dnevno. Nakon toga, postepeno smanjivanje doze, tokom nekoliko dana.

Farmakološko liječenje

Sljedeće tabele prikazuju pregled opštih smjernica za doziranje, u skladu s važećim specijalističkim 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) Za kombinaciju s hemoterapijom, vidjeti shemu doziranja „e“ (SD: e)		

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

Pedijatrijska populacija

Doza	Doza u mg/kg TT/dan
Visoka doza	2-3
Srednja doza	1-2
Doza održavanja	0,25

U djece (period rasta), liječenje prednizonom bi trebalo biti alternirajuće ili intermitentno. Odstupanje od ove preporuke moguće je u posebnim slučajevima (npr. „jackknife“ konvulzije).

Redukcija doze

Kada je postignut željeni klinički učinak i ovisno o primarnoj bolesti, započinje se s redukcijom doze. Ako je dnevna doza podijeljena u nekoliko pojedinačnih doza, najprije se reducira večernja doza, a zatim, ako je to primjenjivo, podnevna doza. U početku, doza se smanjuje u nešto većim koracima, a od doze od 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 toka bolesti, kao orijentacija za smanjivanje doze, može se primijeniti sljedeća shema:

- kod >30 mg/dan: smanjenje po 10 mg, svakih 2-5 dana;
- kod 30 do 15 mg/dan: smanjenje po 5 mg, svakih 7 dana;
- kod 15 do 10 mg/dan: smanjenje po 2,5 mg, svakih 1-2 sedmice;
- kod 10 do 6 mg/dan: smanjenje po 1 mg, svakih 2-4 sedmice;
- kod <6 mg/dan: smanjenje po 0,5 mg, svakih 4-8 sedmica.

Visoke i najviše doze, primijenjene tokom nekoliko dana, mogu se prekinuti bez postepenog smanjivanja, ovisno o primarnoj bolesti i kliničkom odgovoru.

Shema doziranja „e“ (SD: e)

Liječenje u onkološkim područjima primjene u kontekstu kombinirane hemoterapije, trebalo bi se bazirati na trenutno važeće protokole. U pravilu, prednizon se daje u jednoj dozi i ne zahtijeva se postepeno smanjivanje doze na kraju liječenja. Relevantna specijalistička literatura daje sljedeće primjere odgovarajućih doza prednizona kod utvrđenih hemoterapijskih protokola:

- Non-Hodgkinov limfom: CHOP shema, prednizon 100 mg/m^2 , dan 1-5; COP shema, prednizon 100 mg/m^2 , dan 1-5;
- Hronična limfocitna leukemija: Knospe shema, prednizon 75/50/25 mg, dan 1-3;
- Hodgkinova bolest: COPP-ABVD shema, prednizon 40 mg/m^2 , dan 1-14;
- Multipli mijelom: Alexanian shema, prednizon 2 mg/kg TT, dan 1-4.

Način primjene

NIZON 5 mg tablete su namijenjene za oralnu primjenu.

Tabletu/e treba progutati s dovoljno tečnosti, za vrijeme ili nakon obroka, prvenstveno nakon doručka. Tableta ima diobenu crtu, koja omogućuje doziranje u skladu s individualnim potrebama.

Kod određivanja terapije s NIZONOM, 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 se ukida, uz, po potrebi, praćenje odgovora adrenalnog sistema.

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

4.3. Kontraindikacije

NIZON se ne smije primjenjivati kod preosjetljivosti na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Nema drugih kontraindikacija za kratkotrajno liječenje kod postojanja vitalne indikacije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Liječenje s NIZONOM može povećati rizik od bakterijskih, virusnih, gljivičnih, parazitaranih i oportunističkih infekcija, što se temelji na imunosupresiji. Simptomi prisutne infekcije ili infekcije koja se razvija, mogu biti prikriveni, što otežava postavljanje dijagnoze. Latentne infekcije, poput tuberkuloze ili hepatitisa B, mogu se ponovo aktivirati.

U sljedećim slučajevima, liječenje s NIZONOM može se provesti samo ako je to neophodno, te, po potrebi, u kombinaciji s ciljanom antiinfektivnom terapijom:

- Akutne virusne infekcije (hepatitis B, herpes zoster, herpes *simplex*, varicele, herpetični keratitis);
- HBsAg-pozitivni, hronični aktivni hepatitis;
- Približno 8 sedmica prije do 2 sedmice nakon vakcinisanja sa živim vakcinama;
- Sistemske mikoze i parazitoze (npr. nematode);
- U pacijenata s potvrđenom ili suspektom strongiloidozom, glukokortikoidi mogu dovesti do aktivacije i razmnožavanja parazita;
- Poliomijelitis;
- Limfadenitis nakon BCG vakcinacije;
- Akutne i hronične bakterijske infekcije;
- Tuberkuloza u anamnezi (samo uz primjenu tuberkulostatika).

Nadalje, liječenje s NIZONOM može se provesti samo ako je to neophodno i pod medicinskim nadzorom, te, po potrebi, i u kombinaciji sa specifičnom terapijom:

- Peptički ulkus;
- Osteoporoza;
- Hipertenzija koju je teško kontrolisati;
- Šećerna bolest koju je teško kontrolisati;
- Psihijatrijske bolesti (također i u anamnezi), uključujući i suicidalne misli: preporučuje se neurološko i psihijatrijsko praćenje;
- Glaukom uskog i širokog ugla: preporučuje se oftalmološko praćenje i liječenje;
- Kornealne ulceracije i kornealne ozljede: preporučuje se oftalmološko praćenje i liječenje.

Poremećaj vida

Poremećaji vida mogu se javiti kod sistemske i topikalne primjene kortikosteroida. Ako su u pacijenta prisutni simptomi poput zamagljenog vida ili drugih poremećaja vida, treba razmotriti upućivanje pacijenta oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti, kao što je centralna serozna horioretinopatija, koja je prijavljena nakon primjene sistemskih ili topikalnih kortikosteroida.

Renalna kriza povezana sa sklerodermom

Potreban je oprez u pacijenata sa sistemskom sklerozom, zbog povećane incidence (moguće sa smrtnim ishodom) sklerodermalne renalne krize, praćene hipertenzijom i smanjenim izlučivanjem urina, uz dnevnu dozu od 15 ili više mg prednizolona. Krvni pritisak i bubrežna funkcija (s-kreatinin) trebaju se stoga rutinski provjeravati. Kod sumnje na renalnu krizu, krvni pritisak treba pažljivo pratiti.

Zbog rizika od intestinalne perforacije, NIZON se može primijeniti samo ako postoji uvjerljiva indikacija i uz pažljivo praćenje, kod:

- Teškog ulceroznog kolitisa s prijetećom perforacijom, moguće čak i bez peritonealne iritacije;
- Divertikulitisa;
- Enteroanastoמוze (neposredno nakon operativnog zahvata).

U pacijenata koji primaju visoke doze glukokortikoida, znaci peritonealne iritacije, nakon gastrointestinalne perforacije, mogu izostatati.

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

Pacijenti koji boluju od šećerne bolesti, tokom liječenja s NIZONOM mogu trebati veće doze inzulina ili oralnih antidijabetika.

U pacijenata čiju je hipertenziju teško kontrolisati, tokom liječenja s NIZONOM krvni pritisak treba redovno provjeravati.

Pacijente s teškom insuficijencijom srca, treba pomno pratiti zbog rizika od pogoršanja njihovog stanja.

Tokom liječenja miastenije gravis, simptomi se početno mogu pogoršati, te bi stoga liječenje s kortikosteroidima trebalo biti stacionarno. Terapiju s NIZONOM treba započeti s dozama koje se postepeno povećavaju, naročito kod teških facio-faringealnih simptoma i smanjenog respiratornog volumena.

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

Vakcinisanje s neživim vakcinama u pravilu je moguće. Međutim, potrebno je uzeti u obzir da više doze kortikosteroida mogu narušiti imunološku reakciju, pa tako i uspjeh vakcinisanja.

Kod dugotrajnog liječenja s NIZONOM, potrebna je redovna ljekarska kontrola (uključujući i oftamološku kontrolu, svaka tri mjeseca); pacijentima koji primaju komparativno visoke doze, potrebno je osigurati dovoljnu opskrbu s kalijem i restrikciju natrija, te pratiti nivo serumskog kalija.

Ako tokom liječenja s NIZONOM pacijent bude izložen posebnom fizičkom stresu (npr. febrilne bolesti, nezgode, operacije, porod), može biti potrebno privremeno povećanje doze lijeka.

Mogu se javiti teške anafilaktičke reakcije.

Također, može se očekivati negativni učinak na metabolizam kalcija, čija težina ovisi o trajanju liječenja i primijenjenoj dozi. Stoga se preporučuje profilaksa osteoporoze. To se naročito odnosi na slučajeve kada su prisutni faktori rizika kao što su: porodična predispozicija, starija dob, postmenopauza, manjak/nedostatak bjelančevina i kalcija u prehrani, prekomjerno pušenje, pretjerana konzumacija alkohola i manjak fizičke aktivnosti. Profilaksa podrazumijeva unos dovoljnih količina kalcija i vitamina D, te adekvatnu fizičku aktivnost. Kada je osteoporoza već prisutna, treba razmotriti i medikamentoznu terapiju.

Kada je dugotrajno liječenje završeno ili treba biti prekinuto, potrebno je uzeti u obzir sljedeće rizike: pogoršanje ili ponovna pojava primarne bolesti, akutna adrenokortikalna insuficijencija (naročito u situacijama stresa, npr. tokom infekcija, nakon nezgoda, povećanog fizičkog napora), sidrom ukidanja kortizona.

Ako se za vrijeme primjene glukokortikoida pacijenti razbole od određenih virusnih bolesti (vodene kozice, ospice), mogu se razviti teške forme bolesti. Pacijenti smanjene otpornosti (imunosupresija), koji nisu prebolovali vodene kozice ili ospice, posebno su rizični. Ukoliko ove osobe tokom liječenja s NIZONOM dođu u kontakt s osobama koje boluju od vodenih kozica ili ospica, prema potrebi treba započeti preventivno liječenje.

Djeca i adolescenti

Primjenu NIZONA u djece tokom perioda rasta, treba razmotriti na osnovu odnosa rizika i koristi. Budući da prednizolon ima učinak inhibicije rasta, kod dugotrajne terapije rast pacijenata potrebno je redovno pratiti. Liječenje treba biti vremenski ograničeno ili alternirajuće, u slučaju dugotrajne terapije.

Stariji pacijenti

U starijih pacijenata povećan je rizik od osteoporoze, pa je potrebna pažljiva procjena odnosa rizika i koristi liječenja s NIZONOM.

Primjena NIZONA može dovesti do pozitivnog rezultata kod doping testa.

NIZON 5 mg tablete sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

U odraslih su provedena individualna ispitivanja interakcija. Druge interakcije navedene su na temelju podataka iz kliničke prakse.

- Srčani glikozidi: može biti pojačan glikozidni učinak kao posljedica manjka kalija.
- Saluretici/laksativi: povećava se gubitak kalija.
- Antidijabetici: smanjen učinak na snižavanje šećera u krvi.
- Derivati kumarina (oralni antikoagulansi): antikoagulantni učinak može biti oslabljen ili pojačan. Kod istovremene primjene, možda će biti potrebno prilagoditi dozu antikoagulansa.
- Nesteroidni protuupalni lijekovi, salicilati i indometacin: povećan je rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja.
- Nedepolarizirajući mišićni relaksansi: relaksacija mišića može se produžiti.
- Atropin, drugi antiholinergici: kod istovremene primjene moguće je dodatno povišenje očnog pritiska.
- Prazikvantel: moguće je smanjenje koncentracije prazikvantela u krvi inducirano s kortikosteroidima.
- Hlorokin, hidrosihlorokin, meflokin: povećan je rizik od miopatije, kardiomiopatija.

- Somatropin: učinak somatropina se pri dugotrajnom liječenju smanjuje.
- Protirelin: primjena protirelina može smanjiti porast TSH.
- Estrogeni (npr. supresori ovulacije): može se produžiti poluživot glukokortikoida. Zbog toga, učinak glukokortikoida može biti pojačan.
- Antacidi: kod istovremenog uzimanja hidroksida magnezija ili aluminija, moguća je smanjena apsorpcija prednizona. Ova dva lijeka potrebno je primijeniti s dovoljnim vremenskim intervalom (2 sata).
- CYP3A4-aktivirajuće supstance, kao što su rifampicin, fenitoin, barbiturati, karbamazepin i primidon: učinak kortikoida može biti umanjen.
- Efedrin: ubrzani metabolizam može smanjiti djelotvornost glukokortikoida.
- Pri istovremenom liječenju sa CYP3A inhibitorima, uključujući i lijekove koji sadrže kobicistat i npr. ketokonazol i itraconazol, očekuje se povećan rizik od pojave sistemskih neželjenih djelovanja. Navedenu kombinaciju potrebno je izbjegavati, osim ako koristi ne premašuje povećane rizike od sistemskih neželjenih djelovanja kortikosteroida; u tom slučaju pacijente treba nadzirati u odnosu na pojavu sistemskih neželjenih djelovanja.
- Imunosupresivi: povećana je osjetljivost na infekcije i moguće je pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija.
- Ciklosporin: povećanje nivoa ciklosporina u krvi. Povećan je rizik od cerebralnih konvulzija.
- ACE inhibitori: povećan je rizik od promjena krvne slike.
- Fluorokinoloni mogu povećati rizik od problema s tetivama.

Učinak na testove: pri alergijskim testovima, mogu biti potisnute reakcije na koži.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Liječenje s prednizonom tokom trudnoće smije biti provedeno samo nakon pažljive procjene odnosa rizika i koristi. Kod dugotrajnog liječenja s glukokortikoidima tokom 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 u humanog fetusa, u slučaju liječenja s glukokortikoidima tokom prvog tromjesečja trudnoće. U slučaju liječenja glukokortikoidima pri kraju trudnoće, postoji rizik od atrofije kore nadbubrežne žlijezde fetusa, što može zahtijevati postepenu supstitucijsku terapiju u novorođenčeta.

Dojenje

Prednizon prolazi u majčino mlijeko. Nije poznato da li uzrokuje oštećenje u dojenčeta. NIZON se smije primijeniti u toku perioda dojenja samo ukoliko je to neophodno. Ako su zbog prirode bolesti potrebne više doze lijeka, dojenje treba prekinuti.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Za sada nema naznaka da prednizon utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Hormonsko nadomjesno liječenje

Ako se poštuju preporučene doze, rizik od neželjenih djelovanja je nizak.

Farmakološko liječenje

Mogu se pojaviti sljedeća neželjena djelovanja, koja u velikoj mjeri ovise o dozi i trajanju terapije. Zbog toga se učestalost njihovog javljanja ne može navesti:

Infekcije i infestacije

Prikrivenost znakova infekcije, manifestacija, egzacerbacija ili reaktivacija virusnih, gljivičnih, bakterijskih, parazitaranih i oportunističkih infekcija, aktivacija strongiloidoze (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Umjerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija.

Poremećaji imunološkog sistema

Alergijske reakcije (npr. egzantem uzrokovan lijekovima), teške anafilaktičke reakcije poput aritmija, bronhospazma, hipotenzije ili hipertenzije, cirkulatornog kolapsa, srčanog zastoja, oslabljenog imunološkog sistema.

Endokrini poremećaji

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

Poremećaji metabolizma i prehrane

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

Psihijatrijski poremećaji

Depresija, razdražljivost, euforija, povećan nagon, psihoze, manija, halucinacije, emotivna labilnost, osjećaj straha, poremećaji spavanja, suicidalnost.

Poremećaji nervnog sistema

Pseudotumor cerebri, manifestacija latentne epilepsije, povećana sklonost pojavi napada u pacijenata s manifestiranom epilepsijom.

Poremećaji oka

Katarakta (posebno sa stražnjim subkapsularnim zamućenjem), glaukom, pogoršanje simptoma kornealnog ulkusa, napredovanje virusnih, gljivičnih i bakterijskih infekcija oka, zamagljen vid (vidjeti također dio 4.4.).

Vaskularni poremećaji

Hipertenzija, povećan rizik od tromboze i arterioskleroze, vaskulitis (također i kod sindroma apstinencije nakon prekida dugotrajnog liječenja), povećana krhkost kapilara.

Kardiološki poremećaji

Nepoznata učestalost: bradikardija*.

*Nakon primjene visokih doza

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Peptički ulkus, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Striae rubrae, atrofija kože, telangiektazije, petehije, ekhimoze, hipertrichoza, steroidne akne, perioralni dermatitis sličan rozacei, promjene u pigmentaciji kože.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Atrofija i slabost mišića, miopatija, osteoporoza (ovisna o dozi, moguća je i kod kratkotrajne primjene), aseptična nekroza kostiju, problemi s tetivama, tendinitis, rupture tetiva i epiduralna lipomatoza, zaostajanje u rastu kod djece.

Napomena: prebrzo smanjivanje doze nakon dugotrajnog liječenja, može dovesti do tegoba, kao što su bolovi u mišićima i zglobovima.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Renalna kriza povezana sa sklerodermom.

Incidenca renalnih kriza povezanih sa sklerodermom varira unutar različitih subpopulacija. Najveći rizik zabilježen je u pacijenata s difuznom sistemskom sklerozom. Najniži rizik zabilježen je u pacijenata s ograničenom sistemskom sklerozom (2%) i juvenilnom sistemskom sklerozom (1%).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Poremećaji lučenja spolnih hormona, što za posljedicu ima amenoreju, hirsutizam, impotenciju.

Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene

Usporeno zarastanje rana.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Akutna intoksikacija s prednizonom nije poznata. U slučaju predoziranja očekuje se potenciranje neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.8.), naročito u odnosu na endokrini sistem, metabolizam i ravnotežu elektrolita.

Tretman

Nije poznat antidot za prednizon.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi za sistemsku primjenu, čisti; Glukokortikoidi.

ATC kod: H02AB07.

Prednizon je nefluorirani glukokortikoid za sistemsko liječenje. U ovisnosti od doze, ima učinak na metabolizam gotovo svih tkiva. U fiziološkom smislu, ovaj učinak je presudan za održavanje homeostaze organizma u stanju mirovanja i pri naporu/stresu, te za regulaciju aktivnosti imunološkog sistema.

Kod zatajenja ili insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde, prednizon može zamijeniti endogeni hidrokortizon. Pri stanju metaboličke ravnoteže, on djeluje na metabolizam ugljikohidrata, proteina i masti. Djelovanje 5 mg prednizona je ekvivalentno djelovanju 20 mg hidrokortizona. Budući da je mineralotropni učinak prednizona neznatan, pri nadomjesnom liječenju kod zatajenja kore nadbubrežne žlijezde, potrebno je primijeniti i mineralokortikoide.

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

Doze prednizona veće nego što je to potrebno za supstituciju, imaju brz protuupalni (antiekudativni i antiproliferativni), te odgođeni imunosupresivni učinak. Prednizon inhibira hemotaksiju i aktivnost ćelija imunološkog sistema, kao i oslobađanje i učinak medijatora upalnih i imunoloških reakcija (npr. lizosomnih enzima, prostaglandina i leukotriena).

Kod bronhijalne opstrukcije, učinak bronhodilatacijskih betamimetika je potenciran (permisivni učinak). Dugotrajno liječenje s visokim dozama, dovodi do involucije imunološkog sistema i kore nadbubrežne žlijezde.

Mineralotropni učinak očit kod hidrokortizona, a primjetljiv i kod prednizona, može zahtijevati praćenje serumskih elektrolita.

Učinak prednizona kod opstrukcije disajnih puteva, temelji se na inhibiciji upalnih procesa, suprimiranju 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: vaskularne nepropusnosti i stabilizacije membrane, normalizacije odgovora glatkih mišića u bronhima na beta 2-simpatomimetike (što je bilo smanjeno pri dugotrajnoj primjeni), te slabljenja reakcije tipa I od druge sedmice liječenja.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Nakon oralne primjene, prednizon se brzo i gotovo u potpunosti apsorbuje, a maksimalne serumske koncentracije postiže unutar 1-2 sata. Pri prvom prolasku kroz jetru, 80-100% prednizona metabolizira se do prednizolona. Reverzibilno se veže za transkortin i plazmatski albumin.

Prednizolon se predominantno metabolizira u jetri, glukuronidacijom (oko 70%) i sulfatacijom (oko 30%). Postoji i parcijalna konverzija do 11 beta, 17 beta-dihidroksiandrosta-1,4-dien-3-ona i 1,4-pregnadien-20-ola. Metaboliti su hormonski neaktivni i pretežno se eliminiraju putem bubrega. U neizmijenjenom obliku, prednizon i prednizolon mogu se u urinu naći samo s minimalnim udjelom.

Poluživot eliminacije iz plazme iznosi oko 3 sata, a produžen je kod teških poremećaja funkcije jetre.

Trajanje djelovanja prednizona duže je nego što je njegovo zadržavanje u serumu; kod srednjih doza iznosi 18 do 36 sati.

Bioraspoloživost

Relativna bioraspoloživost/bioekvivalencija 5 mg vs. 20 mg

U randomiziranoj, dvostrukoj *cross-over* studiji, provedenoj 1993. godine u 12 muških osoba, ispitivana je relativna bioraspoloživost/bioekvivalencija, pri čemu je jedna tableta prednizona 20 mg (test) poređena je s 4 tablete prednizona 5 mg (referenca). Tablete su uzimane ujutro nakon standardnog doručka.

Za prednizon i prednizolon, dobiveni su slijedeći rezultati:

Parametar*	Prednizon		Prednizolon	
	Prednizon 20 mg	Prednizon 5 mg	Prednizon 20 mg	Prednizon 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) (h x ng/ml)	297,7 (83,1)	287,5 (89,2)	1903,5 (333,6)	1934,2 (515,4)
	337,5 (94,6)	329,0 (97,1)	2019,5 (308,3)	2009,2 (473,7)

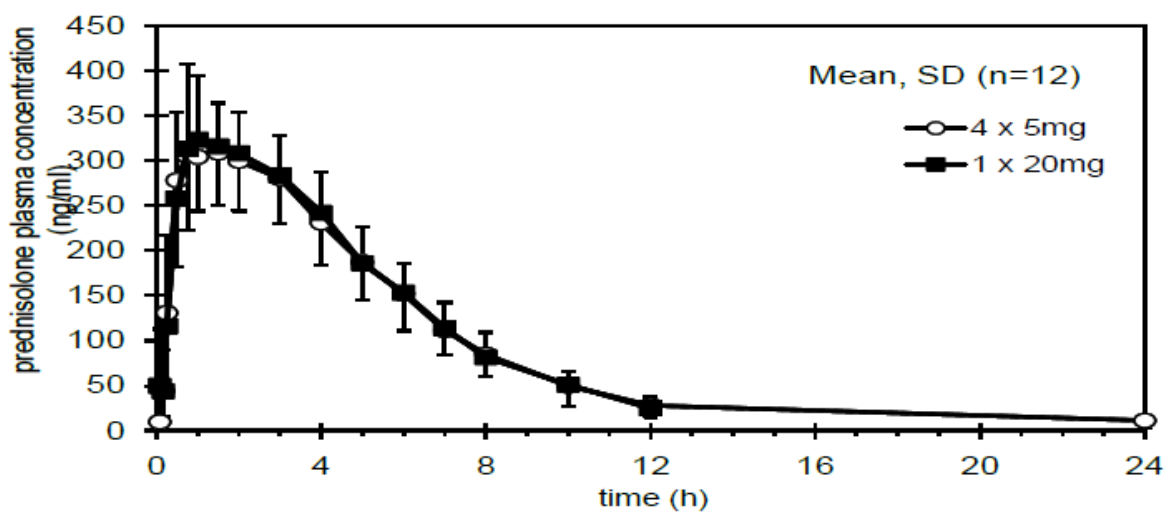
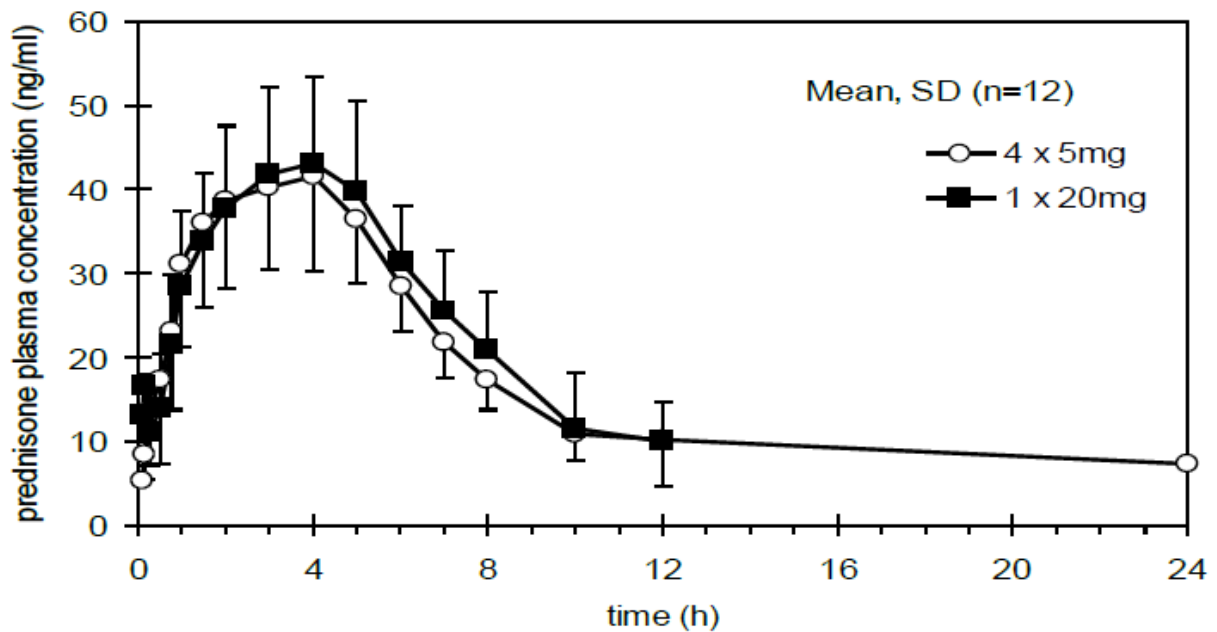
*Navedene vrijednosti su srednje vrijednosti i standardne devijacije

Statistička metoda	Parametar	Prednizon		Prednizolon	
		Tačka procjene	90% Interval pouzdanosti	Tačka procjene	90% Interval pouzdanosti
ANOVA In	AUC	102,11	81,76-127,54	100,9	87,47-116,6
ANOVA In	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, te 25,06%, odnosno 20,91% za C_{max} .

Tok prosječnog nivoa prednizona i prednizolona u plazmi, nakon uzimanja 1 x prednizon 20 mg i 4 x prednizon 5 mg:



Relativna bioraspoloživost/bioekvivalencija 1 mg vs. 5 mg

Još jedna studija istog dizajna, provedena također 1993. godine, usporedila je 5 tableta prednizona 1 mg (test) s 1 tabletom prednizona 5 mg (referenca).

Za prednizon i prednizolon, dobiveni su slijedeći rezultati:

Parametar*	Prednizon		Prednizolon	
	Prednizon tbl. 1 mg	Prednizon tbl. 5 mg	Prednizon tbl. 1 mg	Prednizon tbl. 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) (h x ng/ml)	66,3 (12,2)	68,8 (17,4)	475,0 (70,2)	501,3 (73,4)

*0-t, jer je preostali integral <20%
(navedene vrijednosti su srednje vrijednosti i standardne devijacije)

Statistička metoda	Parametar	Prednizon		Prednizolon	
		Tačka procjene	90% Interval pouzdanosti	Tačka procjene	90% Interval pouzdanosti
ANOVA In	AUC	97,26	90,05-105,05	94,70	91,51-98,00
ANOVA In	Cmax	101,86	94,59-109,68	101,75	98,75-104,84

Temeljeno na individualnoj usporedbi AUC-a, relativna bioraspoloživost 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, te 10,34%, odnosno 12,22% za C_{max} .

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci, temeljeni na konvencionalnim studijama farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala, ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Akutna toksičnost

U studijama koje su ispitivale akutnu toksičnost prednizolona u štakora, nađeno je da je LD₅₀ (pojava smrti unutar 7 dana), nakon jednokratne primjene, bila 240 mg prednizolona/kg TT.

Subhronična/hronična toksičnost

Nakon dnevne intraperitonealne primjene doze od 33 mg/kg TT u štakora, tokom 7 do 14 dana, optičkim i elektronskim mikroskopom mogu se primijetiti promjene u ćelijama Langerhansovih otočića. Eksperimentalno je inducirano oštećenje jetre u zečeva, s dnevnom primjenom 2-3 mg/kg TT, tokom 2 do 4 sedmice. Histotoksični učinci u smislu mišićne nekroze, primijećeni su nakon nekoliko sedmica primjene doze od 0,5 do 5 mg/kg TT u zamoraca i 4 mg/kg TT u pasa.

Mutageni i tumorogeni potencijal

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

Oštećenje plodnosti

U animalnim studijama je dokazano da u miševa, zamoraca i zečeva prednizolon uzrokuje rascjep nepca. U štakora, nakon parenteralne primjene, primijećene su neznatne anomalije lubanje, čeljusti i jezika. Zabilježeni su i poremećaji intrauterinog rasta (također vidjeti dio 4.6.).

Primijenjen u visokoj dozi tokom dužeg perioda (30 mg dnevno, najmanje 4 sedmice), prednizolon uzrokuje reverzibilne poremećaje spermatogeneze, s trajanjem od nekoliko mjeseci nakon prestanka uzimanja lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

- Laktoza DC
- Natrij skrobni glikolat
- Natrij laurilsulfat
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Termoformirajući blister od PVC folije, bez boje i aluminijske folije sa sadržajem 10 tableta (1 blister u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek, farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo, Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-7939/21 od 13.12.2022.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.12.2022.