

Збирен извештај за особините на лекот

1. ИМЕ НА ПРОИЗВОДОТ

Декортин X 5 mg
Декортин X 20 mg
Декортин X 50 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанца: преднизолон

Декортин X 5 mg таблети:

Една таблета содржи 5 mg преднизолон.

Декортин X 20 mg таблети:

Една таблета содржи 20 mg преднизолон.

Декортин X 50 mg таблети:

Една таблета содржи 50 mg преднизолон.

Експципенти: Содржи лактоза. Види дел 4.4

Листа на експципенти види во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Декортин X 5 mg таблети: бели, округли таблети со преломна црта и натпис „ЕМ 38“

Декортин X 20 mg таблети: бели, округли таблети со вкрстена преломна црта и натпис „ЕМ 36“

Декортин X 50 mg таблети: бели, округли таблети со вкрстена преломна црта и натпис „ЕМ 30“

Секоја таблета може да биде поделена на еднакви половини (5 mg) или на еднакви четвртини (20 mg / 50 mg).

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Таблетите Декортин X 5mg/20 mg/50 mg се индицирани за заболувања за кои е потребен системски третман со глукокортикоиди. Ова вклучува, зависно од типот и тежината примена на дозажни шеми ((ДШ) од а до г кои се опишани во делот 4.2 Дозирање):

Декортин X се употребува кај возрасни, деца од сите возрасти и адолесценти.

Супституциона терапија:

- Аденокортикална инсуфициенција од било кое потекло (пр. Адисонова болест, аденогенитален синдром, аденоалектомија, дефицит на АЦТХ) која се јавува во периодот по завршување на растот (лекови од прва линија се хидрокортизон и кортизон)
- Стресни состојби по долготрајна кортикоидна терапија

Ревматски заболувања:

- Активна фаза на системски васкулитис:



Збирен извештај за особините на лекот

- Панартеритис нодоза (ДШ: а,б кај позитивен хепатитис Б, должината на терапијата е ограничена на две недели)
- Giant cell артеритис, реуматска полимиалгија (ДШ: в);
- Темпорален артеритис (ДШ: а, при акутно губење на видот високи пулсни дози на глукокортикоиди интравенозно, а потоа долготрајна терапија со мониторинг на седиментацијата).
- Wegener-ово заболување: Индукциона терапија (ДШ: а-б) во комбинација со метотрексат (умерени третмани без инволвирање на бубрезите) или според Fauci режимот (поригорозни третмани со инволвираност на бубрезите и/или белите дробови) за одржување на ремисијата: (ДШ: г, со потенцирање на дозите) во комбинација со имunosупресиви.
- Churg-Strauss синдром: Иницијална терапија (ДШ: а-б), во органски манифестации и поригорозни третмани во комбинација со имunosупресиви, за одржување на ремисијата (ДШ: г).
- Активна фаза на ревматски системски заболувања (ДШ: а,б):
- Системски lupus erythematosus
- Полимиозитис / хроничен атрофичен полихондритис
- Мешани заболувања на сврзното ткиво
- Активен ревматоиден артритис (ДШ: а-г) со тежок прогресивен тек, пример деструктивен тек (ДШ: а) и/или екстра артикуларни манифестации (ДШ: б).
- Други инфламаторни-ревматски форми на артритис, каде тежината на клиничката слика наложува неопходна терапија и при што нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) не може да се применат:
 - Спондаритис (анкилозен спондилитис со вклученост на периферните зглобови (ДШ: б,в), псоријатичен артритис (ДШ: в,г), ентеропатска артропатија со висока инфламаторна активност (ДШ: а)
 - Реактивен артритис (ДШ: в)
 - Саркоиден артритис (ДШ: иницијална б).
- Кардитис при реуматска треска, во потешки случаи преку 2-3 месеци (ДШ: а).
- Јувенилен идиопатски артритис со тежок системски тек (Still-ова болест) или иридоциклитис кој не може да се третира со локалните мерки (ДШ: а).

Бронхијални и белодробни заболувања:

- Бронхијална астма (ДШ: в до а). Се препорачува истовремена администрација на бронходилататори.
- Акутна егзацербација на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (ДШ: б) со препорачано времетраење на терапијата до 10 денови.
- Интерстицијални белодробни заболувања како што се акутен алвеолитис (ДШ: б), белодробна фиброза (ДШ: б), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) (ДШ: б со постепено намалување на дозите), каде е неопходна комбинација со имunosупресиви, хронична еозинофилна пнеумонија (ДШ: б со постепено намалување на дозите), за долготрајна терапија на хронични форми на саркоидоза во II и III стадиум (при диспнеа, кашлица и влошување на вредностите на белодробната функција) (ДШ: б).
- Профилакса на респираторен дистрес синдром кај предвремено родени бебиња (ДШ: б, двапати).

Заболувања на горните дишни патишта:

- Тешки форми на поленози и алергиски ринит каде не била успешна терапијата со инхалација на глукокортикоиди (ДШ: в).



Збирен извештај за особините на лекот

- Акутна стеноза на ларингс и трахеа: Quincke-ов едем, опструктивен супглотичен ларингитис (pseudocroup) (ДШ: б до а).

Дерматолошки заболувања:

Заболувањата на кожата и слузницата кои како резултат на нивната сериозност или зафаќање на подлабоките делови на кожата, не може да се третираат адекватно со кортикоиди за надворешна апликација. Ова вклучува:

- Алергиски, псевдоалергиски и алергиски заболувања индуцирани од инфекции: пр. Акутна уртикарија, анафилактоидна реакција, егзантеми индуцирани од лекови, мултиформен ексудативен еритем, токсична епидермална некролиза (Lyell-ов синдром), акутна генерализирана пустулоза, eritema nodosum, акутна фебрилна неутрофилна дерматоза (Sweet-ов синдром), алергиски контактен дерматитис (ДШ: б до а).
- Егзема: пр. atopичен дерматит, контактен дерматит, микробен (монетовиден) дерматитис (ДШ: б до а).
- Грануломатозни заболувања: пр. саркоидоза, грануломатозен хеилитис (моносимптоматски Melkersson-Rosenthal синдром) (ДШ: б до а).
- Булозни дерматози: пр. pemphigus vulgaris, булозен пемфигоид, бениген мукозен пемфигоид, IgA дерматози (ДШ: б до а).
- Васкулитис: пр. алергиски васкулитис, полиартеритис нодоза (ДШ: б до а).
- Автоимуни заболувања: пр. дерматомиозитис, системска склеродермија (индуративна фаза), хроничен дискоид и субакутен кожен лупус еритематозис (ДШ: б до а).
- Гестациски дерматози (види дел 4.6): пр. гестациски пемфигоид, impetigo herpetiformis (ДШ: г до а).
- Еритематозно-сквамозни дерматози: пр. пустуларна псоријаза, pityriasis rubra pilaris, парасоријаза (ДШ: в до а).
- Еритродермија исто и кај Sezary-ов синдром (ДШ: в до а).
- Други дерматолошки заболувања: пр. Jarisch-Herxheimer-ова реакција при терапија на сифилис со пеницилин, брзо напредувачки, загрозувачки кавернозен хемангиом, Behcet-ово заболување, pyoderma gangrenosum, еозинофилен фасциитис, lichen ruber exanthematicus, наследна булозна епидермолиза (ДШ: в до а).

Хематолошки и онколошки заболувања:

- Автоимуна хемолитичка анемија (ДШ: в до а), идиопатска тромбоцитопенична пурпура (Werlhof-ово заболување) (ДШ: а), акутна интермитентна тромбоцитопенија (ДШ: а).
 - Акутна лимфобластна леукемија, Hodgkin-ово заболување, non-Hodgkin-ов лимфом, хронична лимфатична леукемија, Waldenström-ово заболување, мултипен миелом (ДШ: д).
 - Хиперкалцемија кај примарни малигноми (ДШ: в до а).
 - Профилакса и треман на повраќање предизвикано од цитостатици (ДШ: б до а), во склоп на антиеметична шема.
 - Палијативна терапија на малигни заболувања.
- Забелешка: Преднизолонот може да се употребува за ублажување на симптоми како што се губење на апетит, анорексија и општа слабост при напреднати малигни заболувања по исцрпување на специфични терапевтски методи. Деталите може да се најдат во соодветна специјалистичка литература.

Невролошки заболувања (ДШ: а):

- Myasthenia gravis (препарат од прва линија на избор е азатиоприн).
- Хроничен Guillain-Barré-ов синдром.



Збирен извештај за особините на лекот

- Tolosa-Hunt-ов синдром.
- Полиневропатија кај моноклонална гамопатија.
- Мултипла склероза (постепено намалување на оралната доза после парентерална терапија со високи дози на глукокортикоиди во акутна епизода на болеста).
- Jackknife-ов напад.

Инфективни заболувања:

- Токсични состојби кај тешки инфективни заболувања (во комбинација со, антибиотици/хемотерапија) на пр. туберкулозен менингитис (ДШ: б), тешки форми на белодробна туберкулоза (ДШ: б).

Офталмолошки заболувања (ДШ: б до а):

- При системски заболувања на очите и при имунолошки процеси во орбитата и во окоото: оптичка невропатија (пр. giant cell arteritis, предна исхемична оптична неуропатија, трауматска оптичка неуропатија), Behcet-ово заболување, саркоидоза, ендокрина орбитопатија, орбитален псевдотумор, отфрлање на трансплантат и во одредени форми на увеитис како Harada заболување и симпатетична офталмија.
- Системската терапија е индицирана само по неуспех со локална терапија кај следните заболувања: склеритис, еписклеритис, кератитис, хроничен циклитис, увеитис, алергиски конјуктивитис, алкални изгореници, при антимикробна терапија на автоимун или сифилис поврзан интерстицијален кератитис, при стромален херпес симплекс кератитис само при непроменет корнеален епител и редовни офталмолошки прегледи.

Заболувања на гастроинтестиналниот систем и црниот дроб:

- Улцеративен колитис (ДШ: б до в).
- Chron-ова болест (ДШ: б).
- Автоимун хепатитис (ДШ: б).
- Изгоренци на хранопроводот (ДШ: а).

Заболувања на бубрези:

- Гломерулонефритис со минимални промени (ДШ: а)
- Екстракапиларен пролиферативен гломерулонефритис (рапидно прогресивен гломерулонефритис) (ДШ: високо-дозажна пулсна терапија, вообичаено во комбинација со цитостатици, при Goodpasture-ов синдром за редукција и завршување на терапијата, кај сите други форми долготрајно продолжување (ДШ: г).
- Идиопатска ретроперитонеална фиброза (ДШ: б).

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Големината на дозата зависи од типот и тежината на заболувањето како и од индивидуалниот одговор на пациентот. Генерално, почетните дози се релативно високи и значително повисоки во случај на акутни тешки форми на заболувањето отколку кај хронични заболувања. Во зависност од клиничките симптоми и индивидуалниот одговор на пациентот, дозата може да се



Збирен извештај за особините на лекот

редуцира на најниската можна доза на одржување (генерално меѓу 5 и 15 mg преднизолон / ден) на соодветни делови. Хроничните заболувања често се третираат долготрајно со ниски дози на одржување.

Ако не е пропишано поинаку, се препорачуваат следниве дозирања:

Субституциона терапија (по завршен период на раст)

5 до 7,5 mg преднизолон / ден, поделен на две поединечни дози (наутро и на пладне, кај адреногенитален синдром наутро и навечер). Кај адреногениталниот синдром вечерната доза е да се редуцира ноќното покачување на АЦТХ како би се избегнала можноста од адренокортикална хиперплазија. Ако е потребно, минералокортикоиди (флудрокортизон) може дополнително да се дадат. При состојби на посебен физички стрес (пр. траума, операција), интеркурентни инфекции итн., може да биде неопходно покачување на дозата за 2 или 3 пати, а во екстремни случаи (пр. раѓање) до 10 пати.

Стресни состојби по долготраен глукокортикоиден третман: навремена администрација до 50 mg преднизолон/ден. Дозата се намалува постепено во тек на неколку дена.

Фармаколошка терапија

Следните табели прикажуваат преглед на општите насоки на дозирање врз база на релевантната литература:

Возрасни

Дозирање	Доза во mg/ден	Доза во mg/kg ТТ/ден
а) Висока	80-100 (250)	1.0-3.0
б) Средна	40-80	0.5-1.0
в) Ниска	10-40	0.25-0.5
г) Многу ниска	1.5-7.5 (10)	. / .
е) Комбинација со хемотерапија види дозажна шема “д” (ДШ: д)		

Вообичаено, целата дневна доза се зема рано наутро меѓу 6.00 и 8.00 часот (циркадијална терапија). Високите дневни дози може исто така да се поделат на 2 до 4 дози како и средните дневни дози на 2 до 3 индивидуални дози во зависност од заболувањето кое се третира.

Деца

Дозирање	Доза во mg/kg ТТ/ден
Високо-дозажна терапија	2-3
Средно дозажна терапија	1-2
Доза на одржување	0.25

Кај деца (во период на раст), третманот треба да биде променлив или интермитентен. Отстапувањето од овие препораки се дозволени во посебни случаи (пр. Jackknife-ови напади).



Збирен извештај за особините на лекот

Редуција на дозата:

Кога ќе се постигнат саканите клинички ефекти и во зависност од примарното заболување, се започнува со редуција на дозата. Ако дневната доза е поделена на неколку поединечни дози, прво се редуцира вечерната доза, а потоа ако е потребно и пландневната доза. Најнапред, се редуцира поголемиот дел од дозата, а од 30 mg/ден па надолу редуцијата е постепена. Клиничката ситуација одредува дали лекот треба да се прекине комплетно или е потребна доза на одржување. Додека се следи болеста, се превземаат следните чекори за редуција на дозата:

> 30 mg	редуција за	10 mg	секои 2-5 дена
од 30 до 15 mg/ден	редуција за	5 mg	секоја недела
од 15 до 10 mg/ден	редуција за	2,5 mg	секоја 1-2 недели
од 10 до 6 mg/ден	редуција за	1 mg	секои 2-4 недели
< 6 mg	редуција за	0,5 mg	секои 4-8 недели

Високи и максимални дози дадени во текот на неколку дена можат да бидат прекинати во зависност од примарното заболување и клиничкиот одговор.

Дозажна шема “д” (ДШ: д)

Комбинираната терапија со хемотерапевтици кај онколошките индикации треба да е во согласност со тековните протоколи. Генерално, преднизолонот се дава еднаш дневно и дозата не треба постепено да се намалува на крајот на терапијата. Релевантната литература ги дава следните примери на употребата на дозите на преднизолон поврзано со докажаните хемотерапевтски протоколи:

- Non-Hodgkin лимфоми: CHOP протокол, преднизолон 100 mg/m², од ден 1 до ден 5; COP протокол, преднизолон 100 mg/m² од ден 1 до ден 5
- Хронична лимфатична леукемија: Knopse протокол, преднизолон 75/50/250 mg, од ден 1 до ден 3
- Hodgkin-ова болест: COPP-ABVD протокол, преднизолон 40 mg/m², од ден 1 до ден 14
- Мултипен миелом: Alexanian протокол, преднизолон 2 mg/kg ТТ од ден 1 до ден 4.

Времетраење и метод на администрација

Таблетите се земаат цели со доволна количина на вода, за време или после оброк, препорачливо по појадок.

Во склоп на фармаколошката терапија со Декортин Х, можноста за наизменична терапија на медицинскиот препарат треба да се провери. Во зависност од третманот на примарното заболување и веднаш штом третманот постигне задоволителни резултати, потребно е редуција на дозата до доза на одржување, а ако е неопходно се мониторира адреналниот feedback механизам.

Компаративно ниски дози може да бидат доволни или редуција на дозата може да биде неопходна кај пациенти со хипотироидизам или цироза на црниот дроб.



Збирен извештај за особините на лекот

Декортин Х таблетите од 5 mg, 20 mg и 50 mg се на располагање за различните дозажни шеми. Преломната црта на таблетите овозможува полесно земање на индивидуалните дози.

4.3 Контраиндикации

Декортин Х не смее да се зема при преосетливост на активната супстанца или на некој од ексципиентите наведени во дел 6.1.

Нема други контраиндикации за краткотрајна примена кај виталните индикации.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Третманот со Декортин Х таблетите може да го зголеми ризикот од бактериски, вирусни, фунгални, паразитни и опортунистички инфекции како резултат на имunosупресија. Манифестните симптоми или развојот на инфекцијата може да бидат маскирани отежнувајќи го поставувањето на дијагнозата. Латентни инфекции како туберкулоза или хепатитис Б можат да се реактивираат.

Во следните состојби, терапијата со Декортин Х може да се примени само ако постојат релевантни причини и тоа во комбинација со специфичен анти-инфективен третман:

- Акутна вирусна инфекција (хепатитис Б, херпес зостер, херпес симплекс, варицела, кератитис херпетика)
- HBsAg позитивен, хроничен активен хепатитис
- Приближно 8 недели пред и 2 недели по профилактичка вакцинација со живи (виабилни) вакцини
- Кај пациенти со суспектна или потврдена стронгилоидна заразеност глюкокортикоидите може да доведат до активација и дисеминација на паразитите
- Полиомиелитис
- Лимфаденитис после BCG вакцинација
- Акутна и хронична бактериска инфекција
- Историја на туберкулоза. Се употребува ако пациентот зема туберкулостатски лекови.

Исто така, терапија со Декортин Х може да се даде само ако постојат релевантни причини и под медицински мониторинг и ако е неопходно во комбинација со специфичен третман кај:

- Пептичен улкус
- Остеопороза
- Хипертензија која тешко се контролира
- Дијабетес мелитус кој тешко се контролира
- Психијатриски пореметувања (и кај пациенти со историја) вклучувајќи суицидален ризик: се препорачува невролошки или психијатриски надзор
- Тесноаголен и широкоаголен глауком – се препорачува офталмолошки мониторинг и терапија
- Корнеален улцер или повреда - се препорачува офталмолошки мониторинг и терапија.

Нарушувања на видот

При системска или топикална употреба на кортикостероиди може да се пријават нарушувања на видот. Доколку пациентот се јави со симптоми како замаглен вид и други нарушувања на



Збирен извештај за особините на лекот

видот, пациентот треба да се упати на офталмолог за проценка на можните причинители, кои може да вклучуваат катаракта, глауком, или ретки заболувања како централна серозна хориоретинопатија (CSCR) која е пријавена после употреба на системски и топикални кортикостероиди.

Склеродермална ренална криза

Потребна е претпазливост кај пациенти со системска склероза бидејќи при дневни дози од 15 mg или повеќе на преднизолон, забележана е зголемена инциденца на (можно фатална) склеродермална ренална криза со хипертензија и намален уринарен излез. Затоа рутински треба да се проверуваат крвниот притисок и бубрежната функција (с-креатинин). Кога има сомневање за ренална криза, треба внимателно да се контролира крвниот притисок.

Поради ризик од интестинална перфорација, Декортин X може да се примени само кај витални индикации и под адекватен мониторинг при:

- тежок улцеративен колитис со ризик од перфорација, дури и без перитонеална иритација
- диверкулитис
- ентероанастомози (веднаш по хируршки зафат).

Знаци за перитонеална иритација следена од гастроинтестинална перфорација може да бидат отсутни кај пациенти кои примаат високи дози на глукокортикоиди.

Ризик од пореметувања на тетивите, тендинитис и руптура на тетивите е зголемен кога се администрираат флуорокинолони во комбинација со кортикостероиди.

Дијабетичарите можно е да имаат потреба од повисоки дози на инсулин или орални антидијабетици за време на третман со Декортин X.

Кај пациент со хипертензија која тешко се контролира, крвниот притисок треба да се следи редовно за време на терапија со Декортин X.

Пациенти со тешка срцева слабост треба внимателно да се следат заради влошување на нивната состојба.

При третман на миастенија гравис симптомите можат да се влошат. Затоа би требало да се подеси дозата на кортикостероидите. Терапијата со Декортин X треба да се иницира со постепено зголемување на дозата особено во присуство на тешки лицево-фарингеални симптоми и редуциран респираторен волумен.

Долготрајна терапија дури и со ниски дози на преднизолон го зголемува ризикот од инфекции дури и од микроорганизми кои ретко предизвикуваат инфекции (т.н. опортунистички инфекции).

Вакцинации со мртви (невиабилни) вакцини општо земено е возможна. Треба да се земе во предвид дека имунолошката реакција, а со тоа и успешноста на вакцинацијата може да биде нарушена со високи дози на кортикоиди.



Збирен извештај за особините на лекот

Редовните медицински прегледи (вклучувајќи офталмолошки прегледи на три месеци) се препорачуваат кај пациенти кои се подложуваат на долготрајна терапија со Декортин Х; пациентите кои примаат релативно високи дози треба да земаат доволно калиум и да го редуцираат внесот на натриум; треба да се мониторира нивото на серумскиот калиум.

Ако има невообичаен физички стрес при третман со Декортин Х (фебрилни заболувања, незгоди, операции, раѓање итн.) можна е потреба од привремено зголемување на дневната кортикоидна доза.

Можни се тешки анафилактички реакции.

Може да се очекува негативен ефект на метаболизмот на калциум чија тежина зависи од времетраењето на третманот и дозата. Затоа се препорачува профилакса за остеопороза. Ова се однесува особено кај ризик факторите како генетската предиспозиција, старост, постменопауза, несоодветна протеинска диета и внес на калциум, прекумерно пушење, прекумерно консумирање на алкохол и недостаток на физичка активност.

Профилактичките мерки сочинуваат доволна суплементација на калциум и витамин Д и физичка активност. Дополнителна фармаколошка терапија треба да се примени кај пациенти кои веќе имаат остеопороза.

Следните ризици треба да се земат во прдвид по завршување или можеен прекин на долготраен третман со глукокортикоиди: егзацербација или релапс на примарното заболување, акутна адренокортикална инсуфициенција (особено во стресни ситуации, пр. при инфекции, после незгоди, по зголемување на физички напор), синдром на прекин на кортизон .

Посебни вирусни заболувања (варичела, морбили) може да имаат тежок тек на болеста кај пациенти кои се третираат со глукокортикоиди. Пациенти со намален имун систем кои не прележале варичела или морбили се особено ризични. Ако при терапија со Декортин Х овие пациенти дојдат во контакт со лица кои боледуваат од варичела или морбили, потребно е да се превземе превентивен третман.

Деца

Употребата на Декортин Х кај деца во фаза на раст треба добро да се провери односот корист/ризик. Бидејќи преднизолонот го стопира растењето , задолжително треба да следи растот при долготрајна терапија.

Терапијата треба да биде привремена или во случај на долготрајна терапија, наизменична.

Возрасни

Заради зголемениот ризик од појава на остеопороза, Декортин Х треба да се применува само ако односот корист / ризик е добро одмерен.

Примената на Декортин Х може да даде позитивни резултати допинг тест.

Пациентите со ретка вродена галактозна интолеранција, дефицит на лактаза или глукозо-галактозна малабсорбција не треба да семаат Декортин Х.



Збирен извештај за особините на лекот

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Направени се испитувања на интеракциите во решавање на индивидуалните аспекти. Други интеракции биле вклучени врз база на клинички искуства.

- Кардиотонични гликозиди: зголемување на гликозидниот ефект поради намалување на нивото на калиум
- Салуретици/лаксативи: зголемена екскреција на калиум
- Антидијабетици: редукција на хипогликемискиот ефект
- Кумарински деривати (орални антикоагуланси): антикоагулантниот ефект може да биде редуциран или зголемен. Ако земаат истовремено, дозата на антикоагулансот може да треба да се прилагоди.
- Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), салицилати и индометацин: зголемен ризик од гастроинтестинални улцерации и хеморагии
- Недеполаризирачки мускулни релаксанти: мускулната релаксација може да биде пролонгирана
- Атропин и други антихолинергици: можно е дополнително зголемување на интраокуларниот притисок
- Празиквантел: може да пад на концентрацијата на празиквантел во крвта
- Хлорокин, хидроксихлорокин, мефлокин: зголемен ризик од миопатија, кардиомиопатија
- Соматропин: намален ефект на соматропин
- Протирелин: зголемувањето на TSH може да биде редуцирано
- Естрогени (пр. супресори на овулација): полуживотот на глюкокортикоидите може да биде пролонгиран. Затоа може клиничките ефекти од глюкокортикоидите да бидат зголемени.
- Антациди: можна е намалена абсорпција на преднизолон при истовремена употреба на магнезиум или алуминиум хидроксид. Лековите треба да се земат на тој начин што вториот треба да се земе после 2 часа.
- CYP3A4- активирачки супстанции како рифампицин, фенитоин, карбамазепин, барбитурати и примидон може да го намали кортикоидниот ефект
- Ефедрин: зголемениот метаболизам може да ја намали ефикасноста на глюкокортикоидите
- При истовремен третман со CYP3A-инхибирачки супстанции, вклучувајќи производи кои содржат кобицистат на пр. Кетоконазол и Итраконазол, е поврзано со зголемен ризик дека може да се очекуваат системски несакани ефекти. Комбинацијата треба да се избегнува, освен ако се процени дека користа е поголема од зголемениот ризик во однос на системските несакани ефекти на кортикостероиди. Во тој случај пациентот треба внимателно да се следи за појава на несакани ефекти на кортикостероиди.
- Имуносупресиви: зголемена подложност на инфекции и можно влошување или манифестација на латентни инфекции. Кај циклоспорин: зголемување на нивото на циклоспорин во крвта може да го зголемат ризикот од церебрални конвулзии
- АКЕ инхибитори: зголемен ризик од промена на крвната слика
- Флуорокинолони: зголемен ризик од пореметувања на тетивите.

Влијание врз методите на испитување:

Кожните реакции при алерготестови можат да бидат супримирани.



4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

За време на бременост, третамаанот се започнува по претходно анализа на односот ризик/корист. При долготрајна глукокортикоидна терапија за време на бременост не се исклучени пореметувања во растот на фетусот. Во студии со животни, преднизолонот предизвикува расцеп на непцата. (види 5.3). Дискутабилно е постоењето на зголемен ризик на развој на орален расцеп кај човечки фетус во случај при третман со глукокортикоиди за време на првиот триместар од бременоста. Во случај на третман кон крајот на бременоста постои ризик од атрофија на феталниот адренален кортекс и потребна е заместителна терапија која треба да се редуцира постепено кај новородените.

Доење

Преднизолонот поминува во мајчиното млеко. До денес не е познато дека предизвикува оштетувања кај новороденото. Како и да е лекот треба да се препише за време на доењето само во неопходни случаи. Ако се потребни високи дози заради болест доењето треба да се прекине.

4.7 Ефекти врз способноста за управување со возила и машини

Декортин Х нема влијание врз способноста за управување со возила и машини или работа без цврста подлога.

4.8 Несакани дејства

Хормон заменителна терапија:

Ризикот од несакани дејства е низок ако се применуваат препорачаните дози.

Фармаколошка терапија:

Следните несакани дејства, кои строго зависат од дозата и времетраењето на терапијата, можат да се појават. Според тоа нивната фреквенција може да не биде наведена:

Инфекции и инфестации

Маскирање на инфекциите, манифестацијата, егзацербацијата или реактивацијата на вирусните, габичните, бактериските, паразитските како и опортунистичките инфекции, активација на стригилоидазата (види 4.4).

Крв и лимфатички систем

Умерена леукоцитоза лимфопенија, еозинопенија, полицитемија.

Имунолошки систем

Алергиски реакции (пр. егзантема предизвикана од лекови), тешки анафилактички реакции како аритмија, бронхоспазам, хипотензија или хипертензија, слабост на циркулацијата, срцев удар, нарушен имунолошки систем.



Збирен извештај за особините на лекот

Ендокринолошки заболувања

Адренална супресија и вовед во Cushing-ов синдром (типични симптоми: месечево лице, гојазност на трупот и плетора-црвен тен).

Метаболизам и пореметување во исхраната

Ретенција на натриум и формирање на оток, зголемена екскреција на калиум (save: аритмија), зголемување на телесната тежина, редукција на глукозната толеранција, дијабетес мелитус, хиперхолестеролемија и хипертриглицеридемија. Зголемен апетит.

Психијатриски пореметувања

Депресија, иритабилност, еуфорија, зголемување на нагоните, психози, манија, халуцинации, афективна лабилност, анксиозност, пореметувања на сонот, самоубиства.

Нервен систем

Псеудотумор церебри, манифестација на латентна епилепсија и зголемена тенденција за развој на напади кај пациенти со манифестна епилепсија.

Очни пореметувања

Катаракта, посебно со задна субкапсуларна заматеност, глауком, егзацербација на симптомите на корнеален улцер, влошување на вирусните, габичните и бактериските очни инфекции, Замаглен вид (види дел 4.4.).

Васкуларни пореметувања

Хипертензија, зголемен ризик од артериосклероза и тромбоза, васкулитис (како симптом на исклучување на лекот по долготраен третман), зголемена капиларна фрактилност.

Гастроинтестинални заболувања:

Пептичен улкус, гастроинтестинална хеморагија, панкреатитис.

Кожни и поткожни ткивни пореметувања:

Striae rubrae, кожна атрофија, телангиектазија, петехии, екхимози, хипертрихоза, стероидни акни, розацеовиден (периорален) дерматитис, промена на кожната пигментација.

Мускулоскелетни и сврзно ткивни пореметувања:

Мускулна атрофија или слабост, миопатија, остеопороза (дозно зависна, може да се појави и при краткотрајна употреба), асептична коскена некроза, пореметувања на тетивите, тендинитис, руптура на тетива и епидурална липоматоза, заостанат раст кај децата.

Забелешка: Брза редукција на дозата по долготраен третман може да доведе до појава на болки во мускулите и зглобовите.

Ренални и уринарни пореметувања

Склеродермална ренална криза

Меѓу различните субпопулации појавата на склеродермална ренална криза варира. Најголем ризик е пријавен кај пациенти со дифузна системска склероза. Најнизок ризик е пријавен кај пациенти со ограничена системска склероза (2%) и јуvenilна системска склероза (1%)

Репродуктивен систем и дојки:

Абнормална секреција на секс хормоните (резултира со аменореа, хирзутизам, импотенција).



Збирен извештај за особините на лекот

Општи пореметувања

Одложено заздравување на раните

Пријавување на суспектни несакани реакции

Важно е пријавување на суспектните несакани ефекти по авторизација на медицинскиот препарат. Со тоа се овозможува мониторинг на корист/ризик ефектот на самиот препарат. Здравствените работници се молат да ги пријават сите суспектни несакани реакции на следната адреса:

Национален центар за фармаковигиланца на РМ
Агенција за лекови и медицински средства
ул. Св. Кирил и Методиј бр.54, кат 1
1000 Скопје, Македонија
(веб-страница: <http://malmed.gov.mk>)

4.9 Предозирање

Симптоми

Не се познати случаи на предозирање со преднизолон. При предозирање може да се појават зголемени несакани ефекти (види 4.8) особено на ендокриниот систем, метаболизмот и електролитниот баланс.

Терапија

Не е познат антидот на преднизолонот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Глукокортикоид, АТЦ код: Н 02 А В 06

Преднизолонот е нефлуориран глукокортикоид за системска терапија, која влијае на метаболизмот на речиси сите ткива, во зависност од дозата. Од физиолошки аспект, овој ефект е од витално значење за одржување на хомеостазата во организмот при мирување или напор, како и за регулација на активноста на имунолошкиот систем.

Во случај на слабост или инсуфициенција на адреналниот кортекс, преднизолонот може да го супституира ендогениот хидрокортизон. Тој влијае на метаболизмот на јаглени хидрати, протеини и масти. Ефектот на околу 5 mg преднизолон е еквивалентен на 20 mg хидрокортизон. Како последица на слабот минералокортикоиден ефект на преднизолонот, понекогаш постои потреба за дополнителна терапија со минералокортикоиди како супституциона терапија во случај на адренокортикална слабост.

Во случај на адреногенитален синдром, преднизолонот го менува кортизолот кој недостасува поради ензимски дефект и го инхибира прекумерното создавање кортикотропин во питуитарната жлезда како и андрогените во адреналниот кортекс. Доколку ензимскиот дефект иста така влијае и на синтезата на минералокортикоиди, неминовна е нивна супституција.



Збирен извештај за особините на лекот

Доколку се даваат повисоки дози на преднизолон во однос на супституционата, тогаш се јавува брз антифлогистички (антиексудативен и антипролиферативен) и одложен имunosупресивен ефект. Ја инхибира хемотаксата и активноста на клетките на имунолошкиот систем, како и ослободувањето и ефектот на медијаторите на инфламаторните и имунолошките реакции, на пр. лизозомални ензими, простагландини и леукотриени. Во случај на бронхијална опструкција, ефектот на бронходилататорните бетаиметици се потенцира (дозволен ефект). Долготрајна терапија со високи дози води кон инволуција на имунолошкиот систем и адреналниот кортекс.

Минералотропниот ефект кој го има хидрокортизон и детектибилниот на преднизолон може да бара потреба од мониторинг на серумските електролити. Ефектот на преднизолон во случај на опструкција на дишните патшта се заснова на инхибиција на инфламаторните процеси, супресија или превенција од појава на едем на мукозата, инхибиција на бронхијалната опструкција, инхибиција или редукција на мукозната продукција, како и редукција на мукозната вискозност. Овие ефекти се должат на следните механизми: намалување на пропустливоста на крвните садови и стабилизација на мембраната, нормализиран одговор на бронхијалните мускули кон β_2 -симптомиметици, кој е редуциран како резултат на постојана употреба, ослабување на тип I реакција од втората недела од почетокот на терапијата.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

По орална администрација, преднизолонот се апсорбира брзо и скоро во целост, со што максималната серумска концентрација се постигнува во тек на 1 до 2 часа. Реверзибилно се врзува за транскортин и албуминот во плазмата.

Преднизолонот се метаболизира во најголем дел во црниот дроб со глукоронидација (околу 70 %) и сулфатација (околу 30%).

Постои и парцијална конверзија во 11β , 17β -дихидроксиандроста-1,4-диен-3-он и 1,4-прегнадиен-20-ол.

Метаболитите се хормонално инактивни и во најголема мера се екскретираат преку бубрези. Само минимален дел на преднизолон се јавува во урината како непроменет. Време на плазма полуелиминација е 3 часа. Тоа се пролонгира кај тешки случаи на хепарна дисфункција. Времето на дејство на преднизолонот е подолг од неговото ретенционо време во серум, тоа е 18 до 36 часа во средно-дозажен ранг.

Биоласположивост

Апсолутна биорасположивост

По орална администарција, преднизолонот се апсорбира брзо и скоро во целост, постигнувајќи ја максималната серумска концентрација за еден до два часа.

Во рандомизирана двојно вкрстена студија за одредување на апсолутната биорасположивост изведена во 1993 година на 12 здрави машки волонтери, една таблета Декортин X 20 mg земена орално е спредувана со 25 mg преднизолон 21-хемисукцинат натриум (=18.7 mg преднизолон) даден интравенозно како една ампула на Солу-Декортин X 25 mg (референца); таблетата е земена наутро по стандарден појадок.

Добиени се следните резултати:



Збирен извештај за особините на лекот

Параметри	Декортин X 20 mg mg	Референца (Солу-Декортин X 25 mg)
Максимална концентрација во плазма (C_{max}) [ng/ml]	253.9 (28.5)	323.6 (70.0)*
Време на постигнување на максимална концентрација во t_{max} [h]	1.83 (1.10)	0.24 (0.09)
Површина под кривата концентрација-време [h x ng/ml]	1593 (326)	1439 (386)
Апсолутна биорасположивост F_{abs} [%]	106 (0.17)	913 (300)

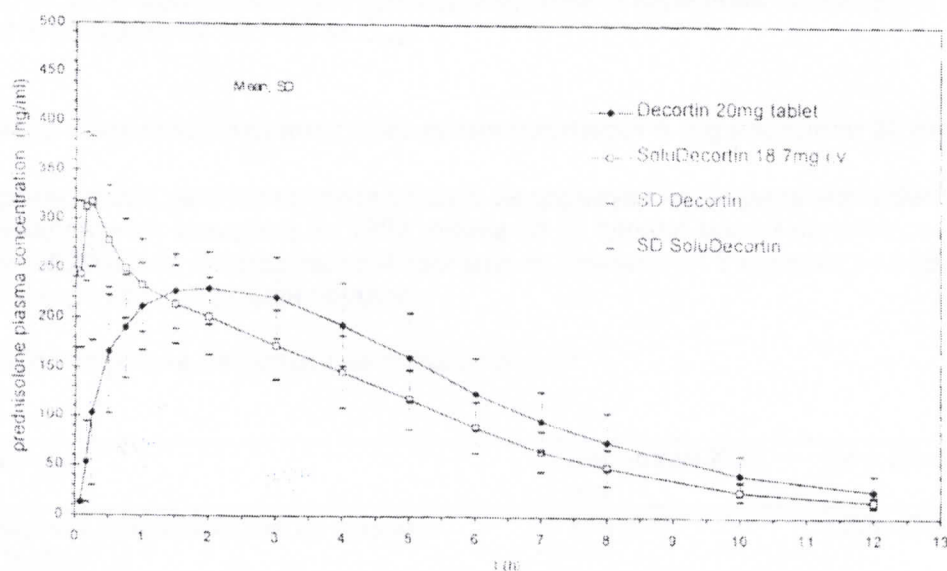
*5 минути по инјектирање

(дадените вредности се средни вредности и стандардни девијации)

Врз основа на споредба на индивидуалните површини AUC перорално / AUC интравенозно, корективна доза на апсолутна биорасположивост е во просек 106% со ранг на варијација од 86%-134%.

Statistical method	Parameter	Point estimator	90% confidence interval
ANOVA _{ln}	AUC	104.73	95.90 - 114.38

CV-ANOVA оценка на интраиндивидуални варијации на вредностите на преднизолон на 13.08% за AUC.



Релативна биорасположивост

Релативна биорасположивост / биоеквивалентност 1 mg наспроти 5 mg.

Во рандомизирана вкрстена студија за одредување на релативната биорасположивост / биоеквивалентност изведена во 1990 година на 12 машки волонтери, 5 таблети Декортин X 1



Збирен извештај за особините на лекот

mg се споредувани со една таблета Декортин X 5 mg како референца: таблетите се земени наутро со стандарден појадок.

Добиени се следните резултати за преднизолонот:

Параметри	5 x Декортин X 1 mg	Декортин X 5 mg
Максимална концентрација во плазма (C_{max}) [ng/ml]	133 (19)	146 (23)
Време на постигнување на максимална концентрација во плазма t_{max} [h]	1.23 (1.28)	1.23 (1.16)
Површина под кривата концентрација-време [h x ng/ml]	791 (138)	913 (300)

(дадените вредности се средни вредности и стандардните девијации)

Врз основа на споредба на индивидуалните AUC, средната релативна биорасположивост на преднизолон е 85%.

Statistical method	Parameter	Point estimator	90% confidence interval
ANOVA _{ln}	AUC	86.97	77.03-98.19
ANOVA _{ln}	C_{max}	91.08	81.09-102.29

CV-ANOVA за проценување на интраиндивидуалните варијации на вредностите на преднизолон со 17.31% за AUC и за 15.70% за C_{max} .

Релативна биорасположивост / биоеквивалентност 5 mg наспроти 20 mg

Во рандомизирана двојно вкрстена студија за одредување на релативна биорасположивост / биоеквивалентност изведена во 1992 година на 12 здрави машки волонтери, 1 таблета на Декортин X 20 mg се споредува со 4 таблети на Декортин X 5 mg како референца: таблетите се земаат наутро со стандарден појадок.

Добиени се следните резултати за преднизолонот:

Параметри	Декортин X 20 mg	4 x Декортин X 5 mg
Максимална концентрација во плазма (C_{max}) [ng/ml]	339 (64)	326 (36)
Време на постигнување на максимална концентрација во плазма t_{max} [h]	1.9 (0.9)	1.9 (0.6)
Површина под кривата концентрација-време [h x ng/ml]	2329 (490)	2148.2 (358)

(Дадените вредности се средни вредности и стандардни девијации)



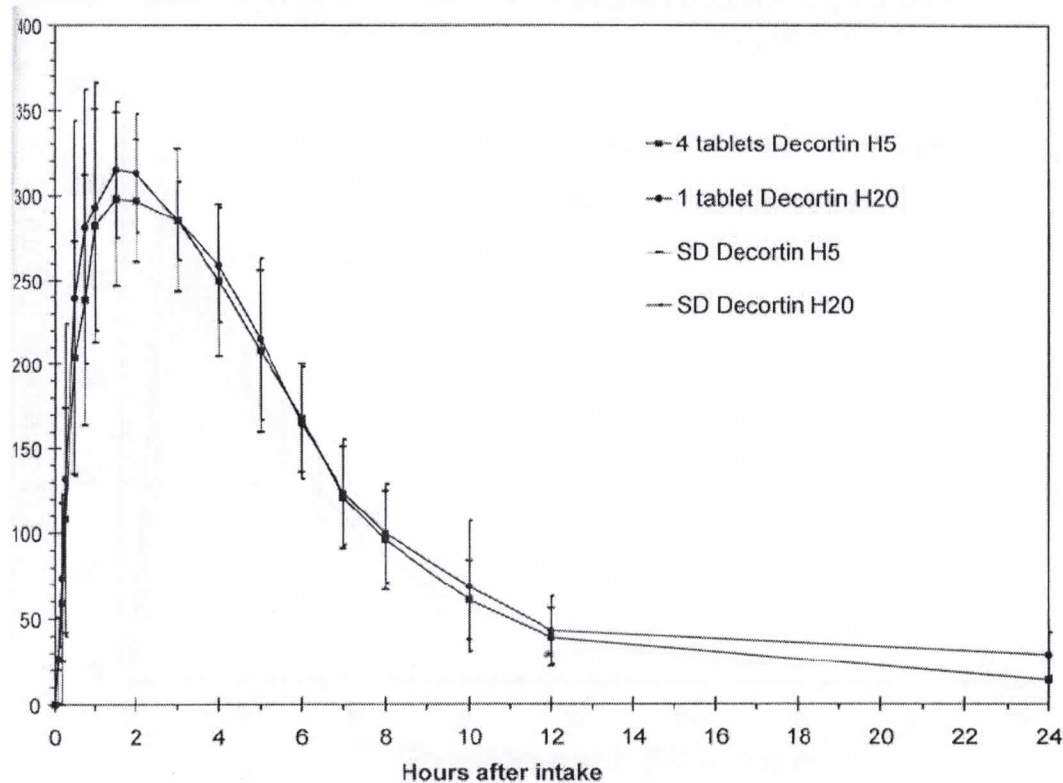
Збирен извештај за особените на лекот

Врз основа на споредба на индивидуалните AUC, средната релативна биорасположивост на преднизолон е 108%.

Statistical method	Parameter	Point estimator	90% confidence interval
ANOVA _{in}	AUC	107.65	98.43-117.75
ANOVA _{in}	C _{max}	103.01	95.40-111.21

CV-ANOVA за проценување на интраиндивидуални варијации на вредностите преднизолон со 12.38% за AUC и за 11.88% за C_{max}.

Плазма нивоа на преднизолон



Релативна биорасположивост / биоеквиваленца 5 mg наспроти 10 mg

Студија за биорасположивост издадена во 1999 година со вклучени 16 здрави лица им биле давани 1 таблета Декортин X 10 mg споредена со 2 таблети Декортин X 5 mg (референца); добиени се следните резултати:

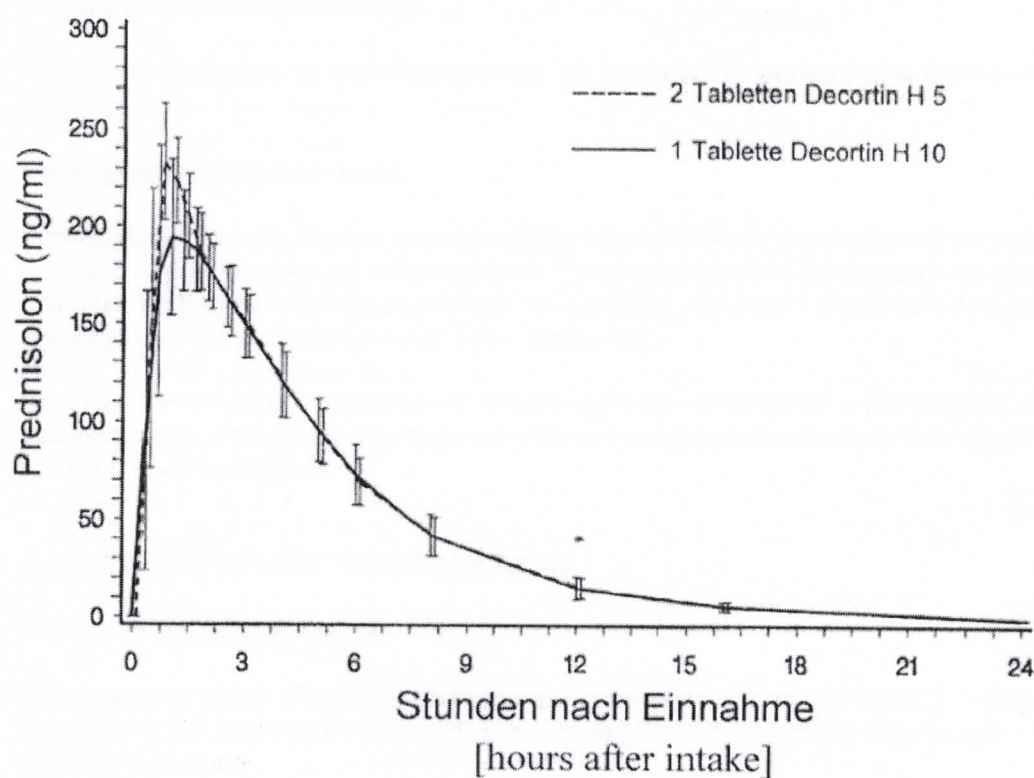


Збирен извештај за особините на лекот

Параметри	1 табл. Декортин X 10 mg	2 табл. Декортин X 5 mg
Максимална концентрација во плазма (C_{max}) [ng/ml]	224.4 +/- 29.4	242.1 +/-25.3
Време на постигнување на максимална концентрација во плазма t_{max} [h]	1.132 +/-0.5	0.77 +/- 0.23
Површина под кривата концентрација-време [h x ng/ml]	1001.4 +/-131.8	1132.8 +/-139.7

(Дадените вредности се средни вредности и стандардни девијации)

Добиени криви на средна плазма концентрација по администрација на Декортин X 5 mg и 10 mg



5.3 Предклинички сигурносни податоци

Претклиничките податоци кажуваат дека нема посебни опасности кај луѓето базирани на конвенционални студии за фармаколошка безбедност, дозно-повторена токсичност, репродуктивна токсичност, генотоксичност и карциноген потенцијал.



Збирен извештај за особините на лекот

Акутна токсичност

Во студиите за акутна токсичност на преднизолон кај стаорци LD_{50} (смртта настанува во првите 7 дена) по единствена доза е 240 mg преднизолон /kg телесна тежина.

Субхронична/хронична токсичност

Забележани се промени на Лангерхансовите островца кај стаорци под оптички и електронски микроскоп по дневна интраперитонеална администрација на 33 mg/kg телесна тежина преднизолон во тек на 7 до 14 дена. Кај зајаци, индуцирано е експериментално оштетување на црниот дроб по дневна администрација на доза од 2 до 3 mg/kg телесна тежина во тек на 2 до 4 недели. Хистотоксичниот ефект во смисла на мускуларна некроза се забележани по неколку неделна администрација на 0.5 до 5 mg/kg телесна тежина кај гвинеа свињи и 4 mg/kg телесна тежина кај кучиња.

Мутагеност и канцерогеност

Постоечките студии за глукокортикоиди не покажуваат релевантни клинички генотоксички својства.

Репродуктивна токсичност

Експерименти извршени на глвци, заморчиња и зајаци, резултираат со појава на расцеп на непцето предизвикано од преднизолон. По парентерална апликација на преднизолон кај стаорци, се јавуваат благи аномалии на черепот, вилицата и јазикот. Забележани се нарушувања на интраутериниот раст (види 4.6).

Пролонгирана администрација на високи дози на преднизолон (30 mg/ден најмалку 4 недели), предизвикува реверзибилни пореметувања на сперматогенезата, кои траат неколку месеци по прекинот на терапијата.

6. ДРУГИ ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Магнезиум стеарат (Ph.Eur.), колоидален силициум диоксид (Ph.Eur.), скробен натриум гликолат (type C, Ph.Eur.), хипромелоза (Ph.Eur.), талк (Ph.Eur.), лактоза монохидрат (Ph.Eur.), пченкарен скроб (Ph.Eur.).

6.2 Инкомпатибилии

Не постојат.

6.3 Рок на употреба

3 години

Не го употребувајте препаратот по истекување на рокот на употреба.



Збирен извештај за особините на лекот

6.4 Специјални услови на чување

Лекот се чува на температура до 25° C.

6.5 Дозажни форми и големина на пакување

Декортин X 5 mg таблети
ПВЦ блистер пакување и покривна алуминиумска фолија
20 таблети

Декортин X 20 mg таблети
ПВЦ блистер пакување и покривна алуминиумска фолија
50 таблети

Декортин X 50 mg таблети
ПВЦ блистер пакување и покривна алуминиумска фолија
50 таблети

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Нема посебни барања.

7. Носител на одобрение за ставање во промет

ВАРУС дооел- Скопје
Ул. „Скупи“ бр. 57
1000 Скопје, Р. Македонија

8. Решение за одобрение за ставање на лекот во промет

Декортин X 5 mg таблети: 15-4107/14 од 06.11.2014
Декортин X 20 mg таблети: 15-4108/14 од 13.11.2014
Декортин X 50 mg таблети: 15-4109/14 од 13.11.2014

9. Датум на одобрение за ставање во промет / обнова на одобрение за ставање во промет

Декортин X 5 mg таблети: 03.10.1989 / 01.10.2002 / 30.06.2009/ 06.11.2014
Декортин X 20 mg таблети: 03.10.1989 / 01.10.2002 / 30.06.2009/ 13.11.2014
Декортин X 50 mg таблети: 03.10.1989 / 01.10.2002 / 30.06.2009/ 13.11.2014

10. Датум на ревизија на текстот

12. 2018

11. Законска категорија

Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P).

