

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lodotra 1 mg
Compresse a rilascio modificato

Lodotra 2 mg
Compresse a rilascio modificato

Lodotra 5 mg
Compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lodotra 1 mg:
Una compressa a rilascio modificato contiene 1 mg di prednisone.

Lodotra 2 mg:
Una compressa a rilascio modificato contiene 2 mg di prednisone.

Lodotra 5 mg:
Una compressa a rilascio modificato contiene 5 mg di prednisone.

Eccipiente con effetti noti: lattosio

Lodotra 1 mg:
Ogni compressa a rilascio modificato contiene 42,80 mg di lattosio.

Lodotra 2 mg:
Ogni compressa a rilascio modificato contiene 41,80 mg di lattosio.

Lodotra 5 mg:
Ogni compressa a rilascio modificato contiene 38,80 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato

Lodotra 1 mg:
Colore bianco-giallastro chiaro, compresse a rilascio modificato cilindriche, con spessore di 5 mm e diametro di 9 mm, con "NP1" stampato in rilievo su un lato.

Lodotra 2 mg:
Colore bianco-giallastro, compresse a rilascio modificato cilindriche, con spessore di 5 mm e diametro di 9 mm, con "NP2" stampato in rilievo su un lato.

Lodotra 5 mg:
Colore giallo chiaro, compresse a rilascio modificato cilindriche, con spessore di 5 mm e diametro di 9 mm, con "NP5" stampato in rilievo su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lodotra è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado moderato o grave, in particolare se accompagnata da rigidità mattutina, negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose corretta dipende dalla gravità del disturbo e dalla risposta individuale del paziente. In linea generale, per l'inizio della terapia si raccomandano 10 mg di prednisone. In alcuni casi potrebbe essere necessaria una dose iniziale più elevata (ad es. 15 o 20 mg di prednisone). A seconda dei sintomi clinici e della risposta del paziente, la dose iniziale può essere gradualmente ridotta ad una dose minore di mantenimento.

Quando si effettua il passaggio dal regime terapeutico standard (somministrazione di glucocorticoidi al mattino) a Lodotra somministrato al momento di coricarsi (alle 22 circa), deve essere mantenuta la stessa posologia (in mg equivalenti di prednisone). Una volta effettuato il passaggio, la dose può essere aggiustata in base alla situazione clinica.

Per posologie non attuabili con questo dosaggio sono disponibili altri dosaggi di questo medicinale. Per la terapia a lungo termine dell'artrite reumatoide la dose individuale fino a 10 mg di prednisone al giorno deve essere modulata in base alla gravità del decorso della malattia.

A seconda dell'esito del trattamento, è possibile ridurre la dose a intervalli di 1 mg ogni 2-4 settimane, al fine di raggiungere la dose di mantenimento appropriata.

Per sospendere la terapia con Lodotra la dose deve essere ridotta a intervalli di 1 mg ogni 2-4 settimane, tenendo sotto osservazione i parametri dell'asse ipofisi-surrene, se necessario.

Popolazione pediatrica

L'uso nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato a causa dell'insufficienza di dati sulla tollerabilità e sull'efficacia.

Modo di somministrazione

Lodotra deve essere assunto al momento di coricarsi (alle 22 circa), durante o dopo il pasto serale e le compresse devono essere ingerite intere con una sufficiente quantità di liquido. Se sono trascorse più di 2-3 ore dal pasto serale, si raccomanda di assumere Lodotra insieme a un pasto leggero o a uno spuntino (ad es. una fetta di pane con prosciutto o formaggio). Lodotra non deve essere somministrato a digiuno, perché tale condizione potrebbe ridurre la biodisponibilità.

Lodotra è studiato per rilasciare il principio attivo con un ritardo di circa 4-6 ore dall'assunzione. Il rilascio del principio attivo e gli effetti farmacologici inizieranno quindi durante la notte.

Le compresse di Lodotra a rilascio modificato sono composte da un nucleo contenente il prednisone e da un rivestimento inerte. Il rilascio ritardato del prednisone dipende dall'integrità del rivestimento. Per questo motivo, le compresse a rilascio modificato non devono essere spezzate, divise o masticate. Nei pazienti con ipotiroidismo o cirrosi epatica potrebbero essere sufficienti dosaggi relativamente bassi, oppure potrebbe essere necessaria una riduzione della dose.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La terapia farmacologica a base di prednisone deve essere prescritta solo in caso di assoluta necessità e deve essere accompagnata da un'opportuna terapia antinfettiva in presenza delle seguenti condizioni:

- Infezioni virali acute (herpes zoster, herpes simplex, varicella, cheratite erpetica)
- Epatite attiva cronica HBsAg-positiva
- Circa 8 settimane prima e 2 settimane dopo l'immunizzazione con vaccini vivi
- Micosi sistemiche e parassitosi (ad es. nematodi)
- Poliomielite
- Linfadenite conseguente a inoculazione di BCG
- Infezioni batteriche acute e croniche
- Anamnesi positiva per tubercolosi (attenzione: riattivazione!). A causa delle loro proprietà immunosoppressive, i glucocorticoidi possono indurre o aggravare le infezioni. Tali pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione, ad es. eseguendo un test alla tubercolina. I pazienti a rischio particolare devono essere sottoposti a trattamento tubercolostatico.

Inoltre, la terapia farmacologica a base di prednisone deve essere prescritta solo in caso di assoluta necessità e deve essere accompagnata, se necessario, da un'opportuna terapia in presenza delle condizioni seguenti:

- Ulcere gastrointestinali
- Osteoporosi e osteomalacia gravi
- Ipertensione difficile da controllare
- Diabete mellito grave
- Disturbi psichiatrici (anche se nei precedenti anamnestici del paziente)
- Glaucoma ad angolo chiuso e ad angolo aperto
- Ulcere corneali e lesioni corneali.

A causa del rischio di perforazione intestinale, il prednisone può essere usato solo in caso di assoluta necessità e con un monitoraggio adeguato in presenza di:

- Colite ulcerativa grave con perforazione imminente
- Diverticolite
- Entero-anastomosi (immediatamente post-operatorie).

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Crisi renale sclerodermica

Si richiede cautela in pazienti con sclerosi sistemica a causa di un aumento dell'incidenza di crisi renale sclerodermica (possibilmente fatale) con ipertensione e diuresi diminuita osservate in seguito all'assunzione di una dose giornaliera pari o superiore a 15 mg di prednisolone. La pressione arteriosa e la funzione renale (creatinina s), pertanto, devono essere sottoposte a controlli regolari. In caso di sospetta crisi renale, la pressione arteriosa deve essere sottoposta a controlli accurati.

Non si può raggiungere la concentrazione ematica ottimale di prednisone se Lodotra viene assunto a digiuno. Pertanto, il farmaco deve essere sempre assunto durante o dopo il pasto serale in maniera da garantire una sufficiente efficacia. Inoltre, anche se il farmaco è assunto

correttamente, basse concentrazioni plasmatiche possono verificarsi nel 6-7% delle somministrazioni di Lodotra, come risultato da tutti gli studi farmacocinetici, e nell'11% delle somministrazioni in un singolo studio farmacocinetico. Ciò deve essere preso in considerazione se Lodotra non risulta sufficientemente efficace. In queste situazioni, deve essere considerata l'opportunità di una formulazione a rilascio immediato convenzionale.

Lodotra non deve essere sostituito da compresse di prednisone a rilascio immediato all'interno dello stesso regime di somministrazione, a causa del meccanismo di rilascio ritardato di Lodotra.

In caso di sostituzione, termine o interruzione di un trattamento prolungato, devono essere considerati i rischi seguenti: recrudescenza di artrite reumatoide, insufficienza surrenalica acuta (specialmente in situazioni di stress, ad esempio durante processi infettivi, dopo incidenti, o durante una attività fisica intensa), sindrome da sospensione di cortisone.

Lodotra non deve essere somministrato per indicazioni acute al posto di compresse di prednisone a rilascio immediato in ragione delle sue proprietà farmacologiche.

Durante l'assunzione di Lodotra, deve essere considerato un possibile aumento del fabbisogno di insulina o di antidiabetici orali. I pazienti con diabete mellito devono pertanto, essere trattati sotto attento controllo.

Durante il trattamento con Lodotra si richiedono controlli regolari della pressione arteriosa nei pazienti con ipertensione difficile da controllare.

I pazienti con insufficienza cardiaca grave devono essere tenuti sotto attenta osservazione, a causa del rischio di aggravamento della malattia.

Particolari precauzioni devono essere prese ogni qualvolta vengano prescritti corticosteroidi, incluso prednisone, a pazienti con recente infarto del miocardio a causa del rischio di rottura del miocardio.

Particolari precauzioni devono essere prese ogni qualvolta vengano prescritti corticosteroidi, incluso prednisone, a pazienti con insufficienza renale.

Disturbi del sonno possono avvenire con maggiore frequenza dopo assunzione di Lodotra rispetto a formulazioni convenzionali a rilascio immediato che vengono prese al mattino. Se insorge insonnia e non migliora può essere consigliabile passare a compresse a rilascio immediato convenzionali di prednisone.

Il trattamento con Lodotra può inoltre mascherare i segni e i sintomi di un'infezione esistente o in fase di sviluppo, rendendo quindi più difficile la diagnosi.

Anche a basso dosaggio, l'uso prolungato di Lodotra comporta un aumento del rischio di infezioni. Tali possibili infezioni possono essere provocate anche da microrganismi che raramente causano infezione in circostanze normali (cosiddette infezioni opportunistiche).

Alcune malattie virali (varicella, morbillo) possono avere un decorso più grave nei pazienti trattati con glucocorticoidi. I soggetti immunosoppressi senza precedente infezione da varicella o morbillo sono a rischio particolare. Nel caso in cui, durante il trattamento con Lodotra, tali soggetti abbiano contatti con persone infette da varicella o morbillo, deve essere istituito un trattamento preventivo, se necessario.

Nei pazienti con sospetta o nota infestazione da *Strongyloides* (parassiti), i glucocorticoidi possono causare superinfezioni e disseminazione con un'estesa migrazione di larve.

Le vaccinazioni con vaccini inattivati sono in linea generale possibili. Tuttavia, si deve considerare che la risposta immunitaria e, di conseguenza, il buon esito della vaccinazione possono essere compromessi dalla somministrazione di dosi elevate di glucocorticoidi.

In caso di terapia prolungata con Lodotra sono indicati controlli medici regolari di follow-up (inclusi esami oftalmologici a cadenza trimestrale); se vengono somministrate dosi relativamente elevate, devono essere assicurati un apporto sufficiente di integratori di potassio e una restrizione dell'apporto di sodio e devono essere monitorati i livelli sierici di potassio.

Se durante il trattamento con Lodotra alcuni eventi (incidenti, procedure chirurgiche, ecc.) causano livelli elevati di stress fisico, può rendersi necessario un aumento temporaneo della dose.

A seconda della durata del trattamento e del dosaggio impiegato, si deve prevedere un impatto negativo sul metabolismo del calcio. Si raccomanda pertanto una profilassi dell'osteoporosi, particolarmente importante se sono presenti altri fattori di rischio (quali predisposizione familiare, età avanzata, stato postmenopausale, apporto insufficiente di proteine e di calcio, fumo eccessivo, consumo eccessivo di alcol e ridotta attività fisica). La profilassi si basa su un sufficiente apporto di calcio e vitamina D, nonché sull'attività fisica. In caso di osteoporosi preesistente, deve essere considerata una terapia supplementare.

Il medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Con l'uso di dosi elevate di prednisone per un periodo prolungato (30 mg/die per un minimo di 4 settimane), sono stati osservati disturbi reversibili della spermatogenesi, perdurati per diversi mesi dopo la sospensione del medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Glicosidi cardiaci: l'effetto dei glicosidi può essere potenziato dal deficit di potassio.

Saluretici/lasativi: l'escrezione di potassio viene aumentata.

Agenti antidiabetici: l'effetto ipoglicemizzante viene ridotto.

Derivati cumarinici: può essere ridotta o potenziata l'efficacia degli anticoagulanti cumarinici.

Agenti antiflogistici/antireumatici non steroidei, salicilati e indometacina: il rischio di emorragie gastrointestinali è aumentato.

Miorilassanti non depolarizzanti: il rilassamento muscolare può essere prolungato.

Atropina e altri anticolinergici: l'uso concomitante di Lodotra può comportare un ulteriore aumento della pressione intraoculare.

Praziquantel: i glucocorticoidi possono ridurre le concentrazioni ematiche di praziquantel.

Cloroquina, idrossicloroquina, meflochina: esiste un maggiore rischio di comparsa di miopatie e cardiomiopatie.

Somatropina: l'efficacia della somatropina può essere ridotta.

Estrogeni (ad es. contraccettivi orali): possono aumentare l'efficacia dei glucocorticoidi.

Liquirizia: è possibile l'inibizione del metabolismo dei glucocorticoidi.

Rifampicina, fenitoina, barbiturici, bupropione e primidone: si riduce l'efficacia dei glucocorticoidi.

Ciclosporina: aumentano i livelli ematici di ciclosporina. Esiste un maggiore rischio di crisi convulsive.

Amfotericina B: può aumentare il rischio di ipokaliemia.

Ciclofosfamide: possono essere potenziati gli effetti della ciclofosfamide.

ACE-inibitori: aumento del rischio di alterazioni del quadro emocromocitometrico.

CYP3A-inibitori: si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Antiacidi a base di alluminio e magnesio: riducono l'assorbimento dei glucocorticoidi. Tuttavia, stante il rilascio ritardato di Lodotra, tale interazione è poco probabile.

Impatto sulle metodologie diagnostiche: le reazioni cutanee causate dai test allergenici possono essere sopresse.

L'aumento del TSH dopo la somministrazione di protirelina può essere ridotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In gravidanza, Lodotra deve essere usato solo se i benefici superano i potenziali rischi. Deve essere impiegata la dose minima efficace di Lodotra, necessaria a mantenere un adeguato controllo della malattia.

Gli studi condotti sugli animali indicano che la somministrazione di dosi farmacologiche di glucocorticoidi durante la gravidanza può aumentare il rischio fetale di ritardo della crescita intrauterina, di malattie cardiovascolari e/o metaboliche in età adulta e può avere un effetto sulla densità dei recettori dei glucocorticoidi e sul turnover dei neurotrasmettitori o sullo sviluppo neurocomportamentale.

Il prednisone ha causato la formazione di palatoschisi negli esperimenti sugli animali (vedere paragrafo 5.3). È attualmente oggetto di dibattito il possibile aumento del rischio di formazione di schisi orofacciale nel feto umano, conseguente alla somministrazione di glucocorticoidi durante il primo trimestre di gravidanza.

Se i glucocorticoidi vengono somministrati verso la fine della gravidanza, esiste il rischio di atrofia della corteccia surrenale fetale, che può richiedere terapia sostitutiva nel neonato, da ridurre progressivamente.

Allattamento

I glucocorticoidi passano in piccole quantità nel latte materno (fino allo 0,23% della singola dose). Per dosi fino a 10 mg/die, la quantità assunta attraverso il latte materno è inferiore alla soglia di rilevamento. Finora non sono stati segnalati danni ai lattanti. Tuttavia, i glucocorticoidi devono essere prescritti solo quando i benefici per la madre e per il figlio superano i rischi.

Poiché il rapporto latte/concentrazione plasmatica aumenta con dosi superiori a 10 mg/die (ad es. il 25% della concentrazione sierica si ritrova nel latte materno con 80 mg di prednisone/die), si raccomanda di sospendere l'allattamento in tali casi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza e la gravità degli effetti indesiderati elencati di seguito dipendono dal dosaggio e dalla durata del trattamento. Nell'intervallo posologico raccomandato per Lodotra (terapia con corticoidi a basso dosaggio, con dosi giornaliere da 1 a 10 mg), gli effetti indesiderati elencati si verificano con minore frequenza e con minore gravità rispetto a dosi superiori a 10 mg.

Possono verificarsi gli effetti indesiderati seguenti, a seconda della durata del trattamento e del dosaggio:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comune: moderata leucocitosi, linfopenia, eosinopenia, policitemia

Patologie cardiache:

Non nota: tachicardia, bradicardia*

*A seguito di dosi elevate

Disturbi del sistema immunitario:

Comune: riduzione delle difese immunitarie, mascheramento delle infezioni, esacerbazione di infezioni latenti

Raro: reazioni allergiche

Infezioni e infestazioni:

Comune: Aumentata suscettibilità e severità alle infezioni

Patologie endocrine:

Comune: soppressione surrenale e induzione di sindrome di Cushing (sintomi tipici: facies lunare, obesità della parte superiore del corpo e pletora)

Raro: alterazione della secrezione degli ormoni sessuali (amenorrea, impotenza), disturbo della funzione tiroidea

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune: ritenzione di sodio con edema, aumento dell'escrezione di potassio (attenzione: aritmie), aumento dell'appetito e aumento ponderale, ridotta tolleranza al glucosio, diabete mellito, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia

Non nota: lipomatosi reversibile epidurale, epicardiaca o mediastinica, alcalosi ipokaliemica

Disturbi psichiatrici:

Comune: insonnia

Raro: depressione, irritabilità, euforia, aumento dell'impulsività, psicosi

Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalea

Raro: pseudotumor cerebri, manifestazione di epilessia latente e aumento della predisposizione a sviluppare crisi in caso di epilessia manifesta

Patologie dell'occhio:

Comune: cataratta, in particolare con opacità sottocapsulare posteriore, glaucoma

Raro: aggravamento dei sintomi associati a ulcera corneale, promozione di infiammazioni oculari di natura virale, micotica e batterica

Non nota: corioretinopatia sierosa centrale, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)

Patologie vascolari:

Non comune: ipertensione, aumento del rischio di arteriosclerosi e trombosi, vasculite (anche come sindrome da sospensione dopo terapia prolungata)

Patologie gastrointestinali:

Non comune (senza FANS concomitanti): ulcerazioni gastrointestinali, emorragie gastrointestinali

Raro: pancreatite

Non nota: nausea, diarrea, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: strie rubre, atrofia, teleangectasia, aumento della fragilità capillare, petecchie, ecchimosi

Non comune: ipertricosi, acne steroidea, ritardo della cicatrizzazione delle ferite, dermatite rosaceiforme (periorale), alterazioni della pigmentazione cutanea

Raro: reazioni di ipersensibilità, ad es. esantema da farmaci

Non nota: irsutismo

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: atrofia e debolezza muscolare, osteoporosi (correlata alla dose, può verificarsi anche con l'uso a breve termine)

Raro: osteonecrosi asettica (testa omerale e femorale)

Non nota: miopatia steroidea, rottura dei tendini, fratture vertebrali e delle ossa lunghe

Patologie renali e urinarie:

Non nota: Crisi renale sclerodermica**

**vedere paragrafo Descrizione di eventi avversi specifici

Descrizione di eventi avversi specifici

Crisi renale sclerodermica

Tra le diverse sottopopolazioni, l'insorgenza di crisi renali sclerodermiche varia. Il rischio più elevato è stato segnalato in pazienti con sclerosi sistemica diffusa; il rischio più basso è stato segnalato in pazienti con sclerosi sistemica limitata (2 %) e sclerosi sistemica ad esordio giovanile (1 %).

Segnalazione di eventi avversi:

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale stesso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di intossicazione acuta con Lodotra. In caso di sovradosaggio, si può prevedere un aumento degli effetti indesiderati, soprattutto degli effetti endocrini, metabolici ed elettrolitici (vedere paragrafo 4.8).

Non è noto alcun antidoto per il prednisone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: glucocorticoidi

Codice ATC: H02AB07

Il prednisone è un glucocorticoide non fluorurato per terapia sistemica.

Il prednisone mostra un effetto dose-dipendente sul metabolismo di quasi tutti i tessuti. In condizioni fisiologiche, questi effetti sono vitali per mantenere l'omeostasi dell'organismo a riposo e sotto stress, nonché per il controllo delle attività del sistema immunitario.

Alle dosi tipicamente prescritte per Lodotra, il prednisone ha un effetto antinfiammatorio (antiessudativo e antiproliferativo) immediato e un effetto immunosoppressivo ritardato. Inibisce la chemiotassi e l'attività delle cellule immunitarie, nonché il rilascio e l'effetto dei mediatori delle reazioni infiammatorie e immunitarie, ad es. degli enzimi lisosomiali, delle prostaglandine e dei leucotrieni.

La terapia prolungata a dosi elevate comporta un'alterazione della risposta del sistema immunitario e della corteccia surrenale. L'effetto mineralotropico, pronunciato nell'idrocortisone, è comunque rilevabile nel prednisone e può richiedere il monitoraggio dei livelli degli elettroliti sierici.

Nei pazienti con artrite reumatoide, le citochine proinfiammatorie, quali le interleuchine IL-1 e IL-6 e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α), raggiungono i picchi plasmatici nelle prime ore del mattino (ad es. IL-6 tra le 7 e le 8). È stata evidenziata una riduzione delle concentrazioni delle citochine dopo la somministrazione di Lodotra e il successivo rilascio notturno di prednisone (con inizio dell'assorbimento tra le 2 e le 4 del mattino e la C_{max} tra le 4 e le 6).

L'efficacia e la sicurezza di Lodotra è stata dimostrata in due studi controllati randomizzati, in doppio cieco, in pazienti con artrite reumatoide attiva.

Nel primo studio di fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, condotto su un totale di 288 pazienti pre-trattati con prednisone o prednisolone, il gruppo passato a Lodotra alla stessa dose ha evidenziato una riduzione media del 23% della durata della rigidità mattutina, mentre la durata nel gruppo di riferimento era rimasta invariata. I dettagli sono riportati nella tabella seguente.

Variatione relativa della durata della rigidità mattutina dopo 12 settimane di trattamento:

Variatione relativa [%]	Lodotra (n = 125)	Prednisone a rilascio immediato (n = 129)
Media (DS)	-23 (89)	0 (89)
Mediana (min, max)	-34 (-100, 500)	-13 (-100, 610)

In una successiva fase di estensione in aperto (9 mesi di trattamento), la variatione relativa media della durata della rigidità mattutina, rispetto al basale, era di circa -50%.

Variatione della durata della rigidità mattutina dopo 12 mesi di trattamento con Lodotra

Durata della rigidità mattutina [min]	Lodotra	
	Media (DS)	N
0 mesi Inizio dello studio	156 (97)	107

12 mesi Fine della fase in aperto	74 (92)	96
--------------------------------------	------------	----

Nello stesso studio, dopo 12 settimane di trattamento, è stata osservata una riduzione mediana del 29% della citochina proinfiammatoria IL-6, nel gruppo trattato con Lodotra, mentre non si è osservata alcuna variazione nel gruppo di confronto a cui era stato somministrato prednisone standard. Dopo 12 mesi di trattamento con Lodotra il livello di IL-6 rimane stabile.

Variazione del livello di IL-6 dopo 12 mesi

IL-6 [UI/l]	Lodotra	N
	mediana (min, max)	
0 mesi Inizio dello studio	860 (200, 23000)	142
12 mesi Fine della fase in aperto	470 (200, 18300)	103

Per le analisi statistiche, i valori <200 UI/l sono stati impostati a 200 UI/l

L'efficacia di Lodotra somministrato in aggiunta a DMARD è stata confermata in un secondo studio randomizzato, placebo – controllato in pazienti che hanno risposto in maniera insufficiente alla sola terapia con DMARD.

A 12 settimane i pazienti trattati con Lodotra hanno avuto un significativo aumento della percentuale di risposte ACR 20 e ACR50 (rispettivamente 46,8% e 22,1%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 29,4% e 10,1%). È stato riscontrato inoltre un maggior cambiamento del punteggio medio DAS28 dal valore basale (5,2 per il gruppo trattato con Lodotra e 5,1 per il gruppo trattato con placebo) alla settimana 12 nel gruppo trattato con Lodotra (- 1,2 punti) se confrontato con quanto osservato nel gruppo trattato con placebo (- 0,7 punti).

In aggiunta, dopo 12 settimane di terapia, la durata media della rigidità mattutina era di 86,0 minuti (- 66 minuti di cambiamento) nel gruppo Lodotra e 114,1 minuti (- 42,6 minuti di cambiamento) nel gruppo placebo. Lodotra potrebbe essere utilizzato in sicurezza in combinazione con gli altri DMARD.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le compresse di Lodotra sono compresse a rilascio modificato contenenti prednisone. Il prednisone viene rilasciato 4-6 ore dopo l'assunzione di Lodotra. Successivamente, il prednisone viene assorbito rapidamente e quasi completamente.

Distribuzione

I picchi sierici si raggiungono circa 6-9 ore dopo l'assunzione.

Biotrasformazione

Più dell'80% del prednisone viene convertito in prednisolone mediante metabolismo epatico di primo passaggio. Il rapporto prednisone-prednisolone è circa da 1:6 a 1:10. Il prednisone in sé esercita effetti farmacologici trascurabili. Il prednisolone è il metabolita attivo. I composti si legano in modo reversibile alle proteine plasmatiche, con elevata affinità per la transcortina (globulina legante i corticosteroidi, CBG) e bassa affinità per l'albumina plasmatica.

Nell'intervallo di basso dosaggio (fino a 5 mg), è presente circa il 6% del prednisolone libero. L'eliminazione metabolica è dose-lineare in questo intervallo. Nell'intervallo posologico superiore a 10 mg, la capacità di legame della transcortina si esaurisce progressivamente ed è presente una maggiore quantità di prednisolone libero. Ciò può comportare un'eliminazione metabolica più rapida.

Eliminazione

Il prednisolone viene eliminato principalmente per metabolismo epatico, da circa il 70% per glucuronidazione e a circa il 30% per solfatazione. È presente inoltre una conversione a 11 β , 17 β -diidrossandrosterone-1,4-dien-3-one e a 1,4-pregnadien-20-olo. I metaboliti non presentano attività ormonale e subiscono un'eliminazione principalmente renale. Quantità trascurabili di prednisone e prednisolone si riscontrano immodificate nelle urine. L'emivita di eliminazione plasmatica del prednis(ol)one è di circa 3 ore. Nei pazienti con grave disfunzione epatica, l'emivita può essere prolungata e deve essere considerata una riduzione della dose. La durata degli effetti biologici del prednis(ol)one è superiore alla durata della presenza nel siero.

Biodisponibilità

Uno studio di biodisponibilità su 27 soggetti sani, condotto nel 2003, ha rivelato i seguenti risultati in confronto a una compressa di prednisone a rilascio immediato:

Parametro	Lodotra 5 mg: 2,5 ore dopo un pasto leggero	Lodotra 5 mg: subito dopo un pasto	Preparato di riferimento 5 mg
Concentrazione plasmatica massima (C _{max}): ng/ml	20,2 (18,5; 21,9)	21,8 (20,0; 23,7)	20,7 (19,0; 22,5)
Tempo di concentrazione plasmatica massima (t _{max}): h	6,0 (4,5; 10,0)	6,5 (4,5; 9,0)	2,0 (1,0; 4,0)
Durata del ritardo del rilascio del farmaco (t _{lag}): h	4,0 (3,5; 5,0)	3,5 (2,0; 5,5)	0,0 (0,0; 0,5)
Area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC _{0-∞}): ng x h/ml	110 (101; 119)	123 (114; 133)	109 (101; 118)

I valori sono medie geometriche dei minimi quadrati e range

Tempo dopo la somministrazione (h)

Decortin 5 mg a digiuno (A)

Figura: Livelli plasmatici medi di prednisone (A) **li 5 mg di prednisone, somministrato come Lodotra 5 mg** (B) **lascio immediato. Comparsa da 5 mg a rilascio immediato (A: a digiuno, assunzione alle ore 2), Lodotra 5 mg (B: 2,5 ore dopo un pasto serale leggero) e Lodotra 5 mg (C: subito dopo un pasto serale completo).**

I profili delle concentrazioni plasmatiche di Lodotra sono molto simili a quelli di una compressa a rilascio immediato, con l'importante differenza che il profilo di Lodotra è ritardato di 4-6 ore dopo l'assunzione del farmaco. Concentrazioni plasmatiche inferiori sono state osservate nel 6-7% delle dosi.

La proporzionalità della dose è stata dimostrata per Lodotra 1 mg, 2 mg e 5 mg sulla base di AUC e C_{max}.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità subcronica/cronica

Sono state osservate alterazioni al microscopio ottico ed elettronico delle cellule delle isole di Langerhans dei ratti, dopo somministrazione intraperitoneale giornaliera di 33 mg/kg di peso corporeo nell'arco di 7-14 giorni nei ratti. Nei conigli, potrebbe essere prodotto danno epatico sperimentale somministrando 2-3 mg/kg di peso corporeo/die, per 2-4 settimane. Effetti istotossici (mionecrosi) sono stati segnalati dopo diverse settimane di somministrazione di 0,5-5 mg/kg di peso corporeo nelle cavie e 4 mg/kg di peso corporeo nei cani.

Potenziale mutageno e oncogeno

La tossicità osservata negli studi condotti sugli animali con prednisone è stata associata a un'attività farmacologica eccessiva. Non sono stati osservati effetti genotossici del prednisone nei test di genotossicità convenzionali.

Tossicità riproduttiva

Negli studi sulla riproduzione negli animali è stato dimostrato che i glucocorticoidi come il prednisone inducono malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Con la somministrazione parenterale sono state riscontrate anomalie minori del cranio, della mascella e della lingua nel ratto. È stato osservato ritardo della crescita intrauterina (vedere anche paragrafo 4.6).

Si ritiene improbabile la comparsa di effetti simili nei pazienti alle dosi terapeutiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Silice colloidale anidra
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Povidone K 29/32
Ossido di ferro rosso E172

Rivestimento della compressa:

Silice colloidale anidra
Calcio idrogeno fosfato diidrato
Glicerolo dibeenato
Magnesio stearato
Povidone K 29/32
Ossido di ferro giallo E172

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Periodo di validità dopo l'apertura del flacone: 14 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore con 30 e 100 compresse a rilascio modificato:

Flacone bianco di polietilene ad alta densità (HDPE). Tappo a vite (contenente una capsula essiccante) in HDPE con tre punti rialzati disposti intorno al bordo, per facilitare l'apertura.

Contenitore con 500 compresse a rilascio modificato:

Flacone bianco di polietilene ad alta densità (con una piccola quantità di LDPE). Tappo a vite (senza tre punti rialzati) in polipropilene.

Dimensioni delle confezioni: flaconi da 30 e 100 compresse a rilascio modificato

Confezioni ospedaliere: flaconi da 30, 100 e 500 compresse a rilascio modificato

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Via F. Turati 40
20121 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lodotra 1 mg:

AIC n. 038986016 1 mg compresse a rilascio modificato, 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 038986028 1 mg compresse a rilascio modificato, 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 038986030 1 mg compresse a rilascio modificato, 30 compresse in flacone HDPE
(confezione ospedaliera)
AIC n. 038986042 1 mg compresse a rilascio modificato, 100 compresse in flacone HDPE
(confezione ospedaliera)
AIC n. 038986055 1 mg compresse a rilascio modificato, 500 compresse in flacone HDPE
(confezione ospedaliera)

Lodotra 2 mg:

AIC n. 038986067 2 mg compresse a rilascio modificato, 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 038986079 2 mg compresse a rilascio modificato, 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 038986081 2 mg compresse a rilascio modificato, 30 compresse in flacone HDPE
(confezione ospedaliera)
AIC n. 038986093 2 mg compresse a rilascio modificato, 100 compresse in flacone HDPE
(confezione ospedaliera)
AIC n. 038986105 2 mg compresse a rilascio modificato, 500 compresse in flacone HDPE
(confezione ospedaliera)

Lodotra 5 mg:

AIC n. 038986117 5 mg compresse a rilascio modificato, 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 038986129 5 mg compresse a rilascio modificato, 100 compresse in flacone HDPE

AIC n. 038986131 5 mg compresse a rilascio modificato, 30 compresse in flacone HDPE (confezione ospedaliera)

AIC n. 038986143 5 mg compresse a rilascio modificato, 100 compresse in flacone HDPE (confezione ospedaliera)

AIC n. 038986156 5 mg compresse a rilascio modificato, 500 compresse in flacone HDPE (confezione ospedaliera)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2021

Agenzia Italiana del Farmaco