

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Soflon 5 mg compresse
Soflon 20 mg compresse
Soflon 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: prednisone

Soflon 5 mg compresse:

1 compressa contiene 5 mg di prednisone

Soflon 20 mg compresse:

Una compressa contiene 20 mg di prednisone

Soflon 25 mg compresse

Una compressa contiene 25 mg di prednisone

Altri eccipienti: contiene lattosio. Vedere paragrafo 4.4

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Soflon 5 mg/ 20mg/ 25mg compresse viene utilizzato in adulti, bambini e adolescenti ed è indicato per il trattamento di patologie che richiedono una terapia sistemica con glucocorticoidi, tra cui le seguenti in base al tipo e alla gravità (schemi di dosaggio SD da a a d), vedere paragrafo 4.2. Dosaggio):

Terapia sostitutiva:

- Insufficienza della corteccia surrenale di qualsiasi natura (per es. malattia di Addison, sindrome adrenogenitale, adrenalectomia, carenza di ACTH) dopo il periodo di crescita (i farmaci di prima scelta sono idrocortisone e cortisone)
- Condizioni di stress dopo terapia di lunga durata con corticosteroidi

Reumatologia:

- fasi attive di vasculiti sistemiche
- panarterite nodosa (SD: a, b) con serologia di epatite B positiva durata del trattamento limitata a due settimane
- arterite gigantocellulare, polimialgia reumatica (SD: c)
- arterite temporale (SD: a) quando è presente perdita acuta della vista si consiglia terapia d'urto iniziale endovenosa con glucocorticoidi ad alto dosaggio e terapia continua con controllo della VES
- granulomatosi di Wegener: terapia di induzione (SD: a-b) in combinazione con metotrexato (decorso lieve senza compromissione renale) o secondo lo schema di Fauci (decorso grave con compromissione renale e/o polmonare), mantenimento della remissione: (SD: d, diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione) in combinazione con immunosoppressori
- sindrome di Churg-Strauss: terapia iniziale (SD: a-b), con compromissione degli organi e decorso grave in combinazione con immunosoppressori, mantenimento della remissione: (SD: d)
- fasi attive di malattie reumatiche sistemiche (SD: a, b):
- lupus eritematoso sistemico
- polimiosite/policondrite cronica atrofizzante
- collagenosi miste
- artrite reumatoide attiva (SD: da a a d) con gravi forme ad andamento progressivo, per es. forme con decorso distruttivo (SD: a) e/o manifestazioni extra-articolari (SD: b)
- altre artriti infiammatorie-reumatiche, in base alla gravità della malattia e quando gli antiinfiammatori non-steroidi (FANS) non possono essere utilizzati:
- spondiloartriti (spondilite anchilosante con partecipazione di articolazioni periferiche (SD: b, c), artrite psoriasica (SD: c, d), artropatia enteropatica con elevata attività infiammatoria (SD: a)
- artriti reattive (SD: c)
- artrite nella sarcoidosi (SD: b inizialmente)
- cardite nella febbre reumatica, in casi gravi per 2-3 mesi (SD: a)
- artrite idiopatica giovanile con decorso sistemico grave (sindrome di Still) o con iridociclite non trattabile localmente (SD: a)

Pneumologia:

- asma bronchiale (SD: da c ad a), si consiglia la somministrazione contemporanea di broncodilatatori
- esacerbazione acuta di BPCO (SD: b), durata consigliata della terapia fino a 10 giorni
- malattie polmonari interstiziali come alveolite acuta (SD: b), fibrosi polmonare (SD: b), bronchiolite obliterante - polmonite in organizzazione (BOOP) (SD: b diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione), se del caso in combinazione con immunosoppressori, polmonite cronica eosinofila (SD: b con dosi in diminuzione fino alla sospensione), per la terapia a lungo

termine di forme croniche di sarcoidosi negli stadi II e III (con difficoltà respiratoria, tosse e peggioramento dei valori della funzionalità polmonare) (SD: b)

- profilassi delle sindromi di dispnea in neonati prematuri (SD: b, due volte)

Malattie delle vie respiratorie superiori:

- gravi decorsi di pollinosi e rinite allergica, dopo il fallimento di glucocorticoidi somministrati per via intranasale (SD: c)

- stenosi di laringe e trachea: edema di Quincke, laringite subglottica ostruttiva (pseudocroup) (SD: da b ad a)

Dermatologia:

Patologie della cute e delle mucose che non possono essere trattate adeguatamente con glucocorticoidi topici a causa della gravità e/o della estensione o del coinvolgimento sistemico, quali:

- patologie allergiche, pseudoallergiche e allergico-infettive: per es. orticaria acuta, reazioni anafilattoidi, esantemi indotti da farmaco, eritema multiforme essudativo, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), pustolosi acuta generalizzata, eritema nodoso, dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet), eczema allergico da contatto (SD: da b ad a)

- malattie eczematose: per es. eczema atopico, eczemi da contatto, eczema microbico (nummulare) (SD: da b ad a)

- malattie granulomatose: per es. sarcoidosi, cheilite granulomatosa (sindrome di Melkersson-Rosenthal monosintomatica) (SD: da b ad a)

- dermatosi bullose: per es. pemfigo volgare, pemfigoide bulloso, pemfigoide benigno della mucosa, dermatosi lineare da IgA (SD: da b ad a)

- vasculiti: per es. vasculite allergica, poliarterite nodosa (SD: da b ad a)

- malattie autoimmuni: per es. dermatomiosite, scleroderma sistemica (fase indurativa), lupus eritematoso cronico discoide e subacuto cutaneo (SD: da b ad a)

- dermatosi gravidiche (vedere anche paragrafo 4.6): per es. herpes gestazionale, impetigine erpetiforme (SD: da d ad a)

- dermatosi eritemato-squamose: per es. psoriasi pustolosa, pitiriasi rubra pilare, gruppo delle parapsoriasi (SD: da c ad a)

- eritrodermie, anche nella sindrome di Sézary (SD: da c ad a)

- altre patologie: per es. reazione di Jarisch-Herxheimer nel trattamento della sifilide con penicillina, emangioma cavernoso con crescita veloce, malattia di Behçet, pioderma gangrenoso, fascite eosinofila, lichen ruber esantematico, epidermolisi bollosa ereditaria (DS: da c ad a)

Ematologia/oncologia:

- Anemia emolitica autoimmune (SD: da c ad a), porpora trombocitopenica idiopatica (malattia di Werlhof) (DS: a), trombocitopenia intermittente acuta (SD: a)

- leucemia linfoblastica acuta, malattia di Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica, malattia di Waldenström, mieloma multiplo (SD: e)

- ipercalcemia con malattie maligne sottostanti (SD: da c ad a)

- profilassi e terapia di vomito indotto da citostatici (SD: da b ad a), utilizzazione nell'ambito di schemi antiemetici

- terapia palliativa di malattie maligne. Indicazione: il prednisone può essere utilizzato per alleviare i sintomi, per es. in caso di inappetenza, anoressia e debolezza generale in malattie maligne progredite in assenza di alternative terapeutiche specifiche.

Neurologia (SD: a):

- Miastenia grave (farmaco di prima scelta è azatioprina)

- sindrome cronica di Guillain-Barré

- sindrome di Tolosa-Hunt

- polineuropatia in gammopatia monoclonale

- sclerosi multipla (diminuendo la dose gradualmente fino alla sospensione dopo aver somministrato glucocorticoidi ad alte dosi per via parenterale nella fase acuta)

- spasmi infantili

Infettivologia:

- condizioni tossiche nell'ambito di gravi malattie infettive (in associazione con antibiotici/chemioterapici), per es. meningite tubercolare (SD: b), decorso grave di tubercolosi polmonare (SD: b)

Patologie oftalmiche (SD: da b ad a):

- in malattie sistemiche con coinvolgimento oculare e in processi immunologici a livello orbitale e dell'occhio: neuropatia ottica (per es. arterite gigantocellulare, neuropatia ottica ischemica anteriore (NOIA), neuropatia ottica traumatica), malattia di Behçet, sarcoidosi, orbitopatia endocrina, pseudotumore dell'orbita, rigetto di trapianto e in determinate uveiti come malattia di Harada e oftalmia simpatica

- nelle patologie seguenti la somministrazione sistemica è indicata solo dopo trattamento locale senza successo: sclerite, episclerite, cheratiti, ciclite cronica, uveite, congiuntivite allergica, causticazioni da sostanze alcaline, in associazione con terapia antimicrobica in cheratite interstiziale autoimmune o associata a sifilide, in cheratite stromale da herpes simplex solo con epitelio corneale intatto e regolari controlli oculistici.

Gastroenterologia/epatologia:

- colite ulcerosa (SD: da b a c)

- malattia di Crohn (SD: b)

- epatite autoimmune (SD: b)

- causticazione dell'esofago (SD: a)

Nefrologia:

- glomerulonefrite a lesioni minime (SD: a)

- glomerulonefrite extracapillare-proliferativa (glomerulonefrite rapidamente progressiva) (SD: terapia d'urto ad alto dosaggio, di regola in associazione con citostatici), nella sindrome di Goodpasture, in tutte le altre forme di proseguimento della terapia a lungo termine (SD: d)
- fibrosi retroperitoneale idiopatica (SD: b)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio dipende dal tipo e dalla gravità della patologia e dalla risposta individuale di ciascun paziente. In generale vengono utilizzate dosi iniziali relativamente alte, che devono essere chiaramente più elevate nei decorsi acuti gravi rispetto alle patologie croniche. A seconda dei sintomi clinici e alla risposta si può ridurre con velocità differente alla più bassa dose di mantenimento possibile (in generale fra 5 e 15 mg di prednisone al giorno).

In modo particolare nelle patologie croniche è spesso necessario un trattamento a lungo termine con basse dosi di mantenimento.

Nella misura in cui non vi è una prescrizione differente, valgono le seguenti raccomandazioni di dosaggio:

Terapia sostitutiva (dopo il periodo della crescita)

5-7,5 mg di prednisone/die, in due dosi separate (mattina e mezzogiorno, in caso di sindrome adrenogenitale mattina e sera). Nella sindrome adrenogenitale, la dose serale ha lo scopo di diminuire l'aumento notturno di ACTH in modo da contrastare un'iperplasia della corteccia surrenale. Se necessario, somministrare anche un mineralcorticoide (fludrocortisone). In caso di particolari sforzi a livello fisico (per es. trauma, operazione), infezioni che sopravvengono, etc., può essere necessario aumentare la dose di 2-3 volte, in caso di sforzi estremi (per es. parto) fino a 10 volte.

Condizioni di stress a seguito di terapia a lungo termine con glucocorticoidi: somministrare tempestivamente fino a 50 mg di prednisone/die. La diminuzione della dose deve avvenire in più giorni.

Terapia farmacologica:

Le tabelle seguenti indicano una panoramica sulle linee guida generali di dosaggio con rimando alla letteratura specializzata attuale:

Adulti

Dosaggio	Dose in mg/die	Dose in mg/kg di peso corporeo/die
a) alto	80 - 100 (250)	1,0 - 3,0
b) medio	40 - 80	0,5 - 1,0
c) basso	10 - 40	0,25 - 0,5
d) molto basso	1,5 - 7,5 (10)	./.
e) chemioterapia in combinazione, vedere schema di dosaggio "e" (DS: e)		

In generale, l'intera dose giornaliera viene assunta al mattino fra le 6,00 e le 8,00 (terapia circadiana). Dosi giornaliere elevate possono però anche essere suddivise in 2-4 somministrazioni, dosi giornaliere medie in 2-3.

Bambini

Dosaggio	Dose in mg/kg di peso corporeo/die
Dosaggio alto	2 - 3
Dosaggio medio	1 - 2
Dose di mantenimento	0,25

Nei bambini (nell'età della crescita) la terapia dovrebbe avere luogo in modo il più possibile alternato o intermittente. In casi particolari (per es. spasmi infantili) si può deviare da questa raccomandazione.

Riduzione della dose:

una volta raggiunto l'effetto clinico desiderato e a seconda della malattia di base si inizia la riduzione della dose. In caso di distribuzione della dose giornaliera in più dosi singole, si riduce dapprima la dose serale, poi la eventuale dose di mezzogiorno. La dose viene dapprima ridotta con diminuzioni maggiori, a partire da circa 30 mg/die con diminuzioni piccoli inferiori (si veda tabella sottostante). In base alla situazione clinica si decide relativamente alla riduzione progressiva della dose fino alla interruzione del trattamento o alla necessità di una dose di mantenimento. In base alla malattia, per la riduzione della dose possono servire i seguenti decrementi orientativi.

oltre 30 mg/die	riduzione di	10 mg	ogni 2-5 giorni
da 30 a 15 mg/die	riduzione di	5 mg	ogni settimana
da 15 a 10 mg/die	riduzione di	2,5 mg	ogni 1-2 settimane
da 10 a 6 mg/die	riduzione di	1 mg	ogni 2-4 settimane
sotto 6 mg/die	riduzione di	0,5 mg	ogni 4-8 settimane

Le dosi alte e molto alte, che vengono somministrate per pochi giorni, possono essere interrotte, a seconda della malattia sottostante e della risposta clinica, senza diminuzione progressiva.

Schema di dosaggio "e" (SD: e)

La terapia con prednisone nell'ambito della chemioterapia di combinazione in oncologia deve orientarsi ai protocolli attualmente validi. A questo proposito, la somministrazione di prednisone avviene in una dose singola senza che sia necessaria una riduzione progressiva al termine della terapia. Con rimando alla letteratura specializzata, si indicano qui come esempio i dosaggi di prednisone di protocolli chemioterapici stabiliti:

- linfomi non-Hodgkin: schema CHOP, prednisone 100 mg/m², giorno 1-5; schema COP, prednisone 100 mg/m², giorno 1-5
- leucemia linfatica cronica: schema Knospe, prednisone 75/50/25 mg, giorno 1-3
- morbo di Hodgkin: schema COPP-ABVD, prednisone 40 mg/m², giorno 1-14
- mieloma multiplo: schema Alexanian, prednisone 2 mg/kg i peso corporeo, giorno 1-4.

Modo di somministrazione

Le compresse vengono assunte ai pasti o dopo i pasti, principalmente dopo colazione, senza masticarle e con sufficienti liquidi.

Nella terapia farmacologica con Soflon si può considerare se è possibile una posologia alternativa del farmaco. A seconda della malattia di base da trattare, non appena si raggiunge un risultato soddisfacente del trattamento si riduce la dose alla dose di mantenimento se necessario o si termina la somministrazione, se del caso controllando l'asse ipotalamo ipofisi surrene.

In caso di ipotiroidismo o di cirrosi epatica possono essere sufficienti dosi comparativamente inferiori o può essere necessaria una riduzione della dose.

Per i diversi dosaggi è disponibile Soflon in compresse da 5 mg, 20 mg e 25 mg. Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

4.3 Controindicazioni

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

Non vi sono controindicazioni nel trattamento a breve termine nelle indicazioni vitali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trattamento con Soflon compresse può portare a un rischio più elevato di infezioni batteriche, virali, parassitarie, opportunistiche e micotiche a causa della immunosoppressione. La sintomatologia di una infezione esistente o in sviluppo può essere mascherata e la diagnosi può essere resa più difficile. Infezioni latenti, come tubercolosi o epatite B, possono essere riattivate.

Una terapia con Soflon deve essere effettuata solo con indicazioni rigorose e se del caso con terapia antinfettiva mirata aggiuntiva nelle seguenti patologie:

- infezioni virali acute (epatite B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, cheratite erpetica)
- epatite cronica-attiva positiva a HBsAg
- circa da 8 settimane prima a 2 settimane dopo vaccinazioni protettive con vaccini vivi
- micosi sistemiche e parassitosi (per es. nematodi)
- in pazienti con strongiloidiasi sospetta o accertata (*Strongyloides stercoralis*) i glucocorticoidi possono portare ad attivazione e moltiplicazione di massa dei parassiti
- poliomielite
- linfadenite dopo vaccinazione BCG
- infezioni batteriche acute e croniche
- in caso di tubercolosi nell'anamnesi utilizzazione solo con protezione tuberculostatica

Inoltre, una terapia con Soflon deve essere effettuata sotto stretto controllo medico, se del caso con terapia specifica aggiuntiva, in caso di:

- ulcera gastrointestinale
- osteoporosi
- ipertensione difficilmente regolabile
- diabete mellito difficilmente regolabile
- malattie psichiatriche (anche in anamnesi) compresa suicidalità: si raccomanda sorveglianza neurologica o psichiatrica
- glaucoma ad angolo chiuso o aperto; si raccomanda sorveglianza oftalmologica e terapia concomitante
- ulcerazioni o ferite della cornea; si raccomanda sorveglianza oftalmologica e terapia concomitante

A causa del rischio di perforazione intestinale, Soflon può essere utilizzato sotto stretto controllo medico corrispondente in caso di:

- colite ulcerosa grave con minaccia di perforazione eventualmente anche senza irritazione peritoneale
- diverticolite
- enteroanastomosi (immediatamente post-operative)

I segni di irritazione peritoneale dopo perforazione gastrointestinale possono mancare in pazienti trattati con alte dosi di glucocorticoidi.

Il rischio di disturbi a tendini, tendinite e rotture tendinee è più elevato, se fluorochinoloni e glucocorticoidi vengono somministrati insieme.

Durante l'uso di Soflon nei diabetici si deve tenere in considerazione un fabbisogno eventualmente più elevato di insulina o antidiabetici orali.

Durante il trattamento con Soflon è necessario un controllo regolare della pressione sanguigna nei pazienti con ipertensione difficilmente regolabile.

I pazienti con grave insufficienza cardiaca devono essere sorvegliati con cura, siccome esiste il pericolo di peggioramento.

Nel trattamento di una miastenia grave si può giungere inizialmente a un peggioramento dei sintomi, per cui la somministrazione di corticosteroidi deve avere luogo in ambito ospedaliero. In modo particolare con sintomatologia grave facio-faringea e diminuzione del volume di respirazione la terapia con Soflon deve essere iniziata progressivamente.

L'uso a lungo termine anche di basse dosi di prednisone porta a un aumento del rischio di infezioni anche da parte di microorganismi che altrimenti causano raramente infezioni (cosiddette infezioni opportunistiche)

Fondamentalmente, le vaccinazioni con vaccini inattivati sono possibili. Si deve tuttavia prestare attenzione al fatto che la reazione immunitaria e quindi il successo della vaccinazione possono essere pregiudicate da elevate dosi di corticoidi.

In una terapia a lungo termine con Soflon sono indicati regolari controlli medici (compresi controllo oculistici a intervalli di tre mesi), con dosi comparativamente alte si deve prestare attenzione a un sufficiente apporto di potassio e a una restrizione del sodio e sorvegliare i livelli sierici di potassio.

Se durante il trattamento con Soflon si arriva a condizioni particolari di stress (malattie con febbre, incidente, operazione, parti, etc.) può diventare necessario un aumento temporaneo della dose. A causa del possibile pericolo in situazioni di stress, per il paziente in terapia a lungo termine si deve fornire una appropriata documentazione per i casi di bisogno.

Si possono presentare gravi reazioni anafilattiche.

A seconda della durata e della dose del trattamento si deve tenere in considerazione un'influenza negativa sul metabolismo del calcio, così che si consiglia una profilassi dell'osteoporosi. Questo vale soprattutto in caso di fattori di rischio presenti contemporaneamente, come predisposizione familiare, età avanzata, dopo la menopausa, apporto insufficiente di proteine e calcio, forti fumatori, eccessivo consumo di alcool, carenza di attività fisica. La prevenzione consiste in sufficiente apporto di calcio e vitamina D e attività fisica. In caso di osteoporosi già esistente si deve considerare in aggiunta una terapia con medicinali.

Al termine o se del caso alla interruzione della somministrazione a lungo termine di glucocorticoidi si deve pensare ai seguenti rischi: esacerbazione o recidiva della malattia di base, insufficienza acuta della corteccia surrenale (in particolare in condizioni di stress, per es. durante infezioni, dopo incidenti, con sforzo fisico eccessivo), sindrome da astinenza da cortisone.

Particolari malattie virali (varicella, morbillo) possono avere un decorso particolarmente grave in pazienti trattati con glucocorticoidi. Sono particolarmente in pericolo pazienti con difese immunitarie basse (immunodepressi) senza precedenti infezioni da varicella o morbillo. Se queste persone hanno contatti con persone ammalate di varicella o morbillo durante il trattamento con Soflon, se del caso si deve introdurre una terapia preventiva.

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.

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.

Bambini e giovani

Nella fase della crescita dei bambini si deve ponderare accuratamente il rapporto rischio-beneficio di una terapia con Soflon. In base all'effetto inibente la crescita del prednisone, la crescita in altezza deve essere controllata regolarmente nel corso di terapie a lungo termine.

La terapia deve essere limitata nel tempo o deve avvenire in modo alternato in caso di terapie a lungo termine.

Pazienti anziani

Siccome i pazienti anziani hanno un rischio di osteoporosi più elevato, si deve ponderare accuratamente il rapporto rischio-beneficio di una terapia con Soflon.

L'uso di Soflon può portare a risultati positivi nei controlli antidoping.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazioni sono stati condotti su adulti. Altre interazioni sono state registrate in base all'esperienza clinica.

- Glicosidi cardiaci: l'effetto dei glicosidi può essere aumentato dalla carenza di potassio.
- Diuretici/lassativi: l'eliminazione di potassio viene aumentata.
- Antidiabetici: l'effetto ipoglicemizzante viene diminuito.
- Derivati cumarinici (anticoagulanti orali): l'effetto degli anticoagulanti può essere diminuito o aumentato. Un adeguamento della dose dell'anticoagulante può essere necessario in caso di somministrazione contemporanea.
- Antinfiammatori non steroidei (FANS), salicilati e indometacina: è aumentato il pericolo di ulcerazioni gastrointestinali.
- Rilassanti muscolari non depolarizzati: il rilassamento muscolare può risultare prolungato.
- Atropina, altri anticolinergici: possibile aumento della pressione interna dell'occhio in caso di somministrazione contemporanea.
- Praziquantel: associazione con i corticosteroidi è possibile una diminuzione della concentrazione ematica di praziquantel.

- Cloroquina, idrossicloroquina, meflochina: rischio aumentato di comparsa di miopatie, cardiomiopatie.
- Somatotropina: l'effetto della somatotropina può essere diminuito.
- Protirelina: l'aumento di TSH con la somministrazione di protirelina può essere diminuito.
- Estrogeni (per es. inibitori dell'ovulazione): l'emivita dei glucocorticoidi può essere prolungata. Per questo l'effetto dei corticoidi può essere aumentato.
- Antiacidi: possibile diminuito assorbimento di prednisone in caso di assunzione contemporanea di idrossido di magnesio o di alluminio. L'assunzione dei due farmaci deve quindi avvenire con un intervallo di tempo (2 ore).
- Sostanze che attivano CYP3A4, come rifampicina, fenitoina, barbiturato, carbamazepina e primidone possono diminuire l'effetto dei corticoidi.
- Efedrina: l'efficacia dei glucocorticoidi può essere diminuita a causa dell'aumento del metabolismo.
- 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.
- Sostanze immunosoppressive: aumentata predisposizione a infezioni e possibile peggioramento o manifestazione di infezioni latenti. Inoltre, per ciclosporina: i valori ematici di ciclosporina vengono aumentati. C'è un pericolo aumentato di convulsioni cerebrali.
- ACE-inibitori: rischio aumentato di comparsa di variazioni del quadro ematologico.
- I fluorochinoloni possono aumentare il rischio di disturbi ai tendini.

Influenza su prove diagnostiche

Le reazioni della pelle ai test allergici possono essere repressi.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Durante la gravidanza il trattamento può avere luogo solo dopo valutazione accurata di rischi e benefici. In caso di terapia a lungo termine con glucocorticoidi durante la gravidanza non si possono escludere disturbi della crescita del feto. In esperimenti su animali il prednisone ha portato a formazione di palatoschisi (vedere 5.3). È in discussione un aumento del rischio di formazione di fessure orali nei feti umani a causa della somministrazione di glucocorticoidi durante il primo trimestre di gravidanza. Se i glucocorticoidi vengono somministrati al termine della gravidanza, esiste, per il feto, il pericolo di una atrofia della corteccia surrenale, che rende necessario un trattamento sostitutivo del neonato con diminuzione progressiva.

Allattamento

Il prednisone viene escreto nel latte materno. Finora non stati riportati danni ai lattanti. Ciò nonostante, l'indicazione durante l'allattamento deve essere rigorosa. Se a causa della malattia sono necessari dosaggi più elevati, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

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

Finora non ci sono indicazioni sul fatto che Soflon pregiudichi la capacità di guidare o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA.

Terapia ormonale sostitutiva:

Basso rischio di effetti indesiderati se si rispettano i dosaggi raccomandati.

Terapia farmacologica:

Possono presentarsi i seguenti effetti indesiderati, che dipendono molto dalle dosi e dalla durata della terapia e la cui frequenza non è nota:

Infezioni e infestazioni

Mascheramento di infezioni, manifestazione, esacerbazione o riattivazione di infezioni virali, fungine, batteriche parassitarie e opportunistiche, attivazione di strongiloidiasi (paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Moderata leucocitosi, linfopenia, eosinopenia, policitemia

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche (per es. esantema da farmaci), gravi reazioni anafilattiche come aritmie, broncospasmi, ipo- o ipertensione, collasso circolatorio, arresto cardiaco, indebolimento delle difese immunitarie

Patologie endocrine

Soppressione surrenalica e induzione di una sindrome di Cushing (sintomi tipici: "faccia a luna piena", adiposi del tronco e stato pletorico)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ritenzione di sodio con formazione di edema, aumentata escrezione di potassio (attenzione: disturbi del ritmo), aumento di peso, riduzione della tolleranza al glucosio, diabete mellito, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia. Aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Depressione, irritabilità, euforia, aumento del desiderio, psicosi, manie, allucinazioni, labilità emotiva, ansia, disturbi del sonno, tendenze suicide

Patologie del sistema nervoso

Pseudotumor cerebri, manifestazioni di epilessia latente e aumento della predisposizione agli accessi in caso di epilessia manifesta

Patologie dell'occhio

Cataratta, in particolare con annebbiamento sottocapsulare posteriore, glaucoma, peggioramento dei sintomi nell'ulcera corneale, vengono favorite le infezioni virali, micotiche e batteriche dell'occhio. Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4).

Patologie vascolari

Ipertensione, aumento del rischio di arteriosclerosi e trombosi, vasculite (anche come sindrome da sospensione dopo terapia a lungo termine), aumentata fragilità capillare

Patologie gastrointestinali

Ulcera gastrointestinale, sanguinamento gastrointestinale, pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Striae rubrae, atrofia della cute, teleangectasie, petecchie, ecchimosi, ipertricosi, acne da steroidi, dermatite rosacea-simile (periorale), variazioni della pigmentazione cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Atrofia e debolezza muscolare, miopatia, osteoporosi (dose-dipendente, possibile anche con utilizzazione per breve tempo), necrosi ossea asettica, disturbi ai tendini, tendinite, rotture tendinee e lipomatosi epidurale, inibizione della crescita nei bambini
In caso di riduzione troppo veloce della dose dopo un trattamento a lungo termine si possono verificare disturbi come dolori muscolari e articolari.

Patologie renali ed urinarie

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 %).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Disturbi della secrezione dell'ormone sessuale (a seguito di ciò comparsa di: amenorrea, irsutismo, impotenza)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Ritardata guarigione delle ferite

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Non sono note intossicazioni acute con prednisone. In caso di sovradosaggio si devono attendere effetti indesiderati aumentati (vedere 4.8), in particolare al sistema endocrino, al metabolismo e al bilancio elettrolitico.

Terapia:

Non è noto un antidoto per il prednisone.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Glucocorticoidi, codice ATC: H02AB07

Il prednisone è un glucocorticoide non fluorurato per terapia sistemica.

Il prednisone influenza il metabolismo di quasi tutti i tessuti in modo dose-dipendente. In ambito fisiologico, questo effetto è vitale per la conservazione dell'omeostasi dell'organismo a riposo e sotto sforzo e anche per la regolazione delle attività del sistema immunitario.

In caso di insufficienza della corteccia surrenale, il prednisone può sostituire l'idrocortisone endogeno. Influenza nell'equilibrio metabolico il metabolismo di carboidrati, proteine e grassi. Con riferimento all'efficacia della dose, 5 mg di prednisone corrispondono a 20 mg di idrocortisone. A causa dell'effetto mineralcorticoide limitato del prednisone, in caso di insufficienza cortico-surrenale, nella terapia sostitutiva è necessaria una somministrazione di un mineralcorticoide aggiuntivo.

Nella sindrome adrenogenitale, il prednisone sostituisce il cortisolo mancante a causa di un difetto di un enzima e inibisce l'eccessiva sintesi di corticotropina ipofisaria così come l'eccessiva sintesi di androgeni da parte della corteccia surrenale. Se il difetto enzimatico ha effetti anche sulla sintesi dei mineralcorticoidi, deve essere fornita una terapia sostitutiva aggiuntiva.

A dosi più elevate di quelle necessarie per la terapia sostitutiva, il prednisone ha un rapido effetto antiflogistico (antiessudativo e antiproliferativo) e successivamente un effetto immunosoppressivo. Inibisce la chemiotassi e l'attività delle cellule del sistema

immunitario nonchè gli effetti di rilascio e mediazione sulle reazioni infiammatorie e immunitarie, ad esempio enzimi lisosomiali, prostaglandine e leucotrieni. Nell'ostruzione bronchiale, il prednisone aumenta l'effetto dei broncodilatatori betamimetici (effetto permissivo).

Il trattamento prolungato con dosi elevate di prednisone conduce a involuzione del sistema immunitario e della corteccia surrenale.

L'effetto mineralotropico indotto dall'idrocortisone, rilevabile anche con prednisone, può rendere necessario il monitoraggio degli elettroliti sierici.

L'effetto del prednisone nell'ostruzione delle vie aeree si basa essenzialmente sull'inibizione dei processi infiammatori, sulla soppressione o la prevenzione dell'edema della mucosa, sull'inibizione dell'ostruzione bronchiale, sull'inibizione o sulla restrizione della produzione di muco nonchè sulla riduzione della viscosità del muco. Questi effetti sono dovuti ai seguenti meccanismi: chiusura vascolare e stabilizzazione della membrana, normalizzazione della risposta muscolare bronchiale agli agenti β_2 -simpaticomimetici, che sono stati ridotti a causa dell'uso prolungato, attenuazione della reazione di tipo I a partire dalla seconda settimana di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione orale, il prednisone viene rapidamente e quasi completamente assorbito, la massima concentrazione plasmatica viene raggiunta entro 1-2 ore. Al primo passaggio epatico il prednisone viene metabolizzato in prednisolone fra l'80 e il 100%. Ha luogo un legame reversibile a transcortina e albumina plasmatica.

Il prednisolone viene metabolizzato principalmente nel fegato: circa il 70% tramite glucuronidazione e circa il 30% tramite solfatazione. Vi è una parziale conversione in $11\beta,17\beta$ -diidrossiandrosta-1,4-dien-3-one e in 1,4-pregnen-20-olo. I metaboliti sono inattivi dal punto di vista ormonale e vengono eliminati principalmente via renale. Solo una minima quantità di prednisone/prednisolone compare invariata nelle urine. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 3 ore e viene prolungata in caso di gravi disturbi della funzionalità epatica. La durata di efficacia del prednisone è maggiore del tempo di permanenza nel siero; nell'ambito medio di dosaggio è fra 18 e 36 ore.

Biodisponibilità

Disponibilità relativa / bioequivalenza 5 mg vs 20 mg

In uno studio randomizzato doppio cross-over condotto nel 1993 sulla biodisponibilità relativa / bioequivalenza, su 12 soggetti maschili sani è stata confrontata 1 compressa di prednisone 20 mg (test) contro 4 compresse di prednisone 5 mg (riferimento), la assunzione delle compresse ha avuto luogo al mattino con la colazione standard.

Per prednisone e prednisolone sono stati trovati i seguenti dati:

Parametro*	<i>Prednisone</i>		<i>Prednisolone</i>	
	<i>20 mg</i>	<i>5 mg</i>	<i>20 mg</i>	<i>5 mg</i>
Concentrazione plasmatica massima (C_{max}) [ng/ml]	44,91 (11,07)	45,24 (9,37)	357,3 (73,02)	337,0 (72,3)
tempo a cui si raggiunge la concentrazione plasmatica massima (t_{max}) [h]	3,92 (1,00)	3,04 (1,29)	1,25 (0,48)	1,25 (0,71)
Area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) [h x ng/ml]	297,7 (83,1) 337,5 (94,6)	287,5 (89,2) 329,0 (97,1)	1903,5 (333,6) 2019,5 (308,3)	1934,2 (515,4) 2009,2 (473,7)

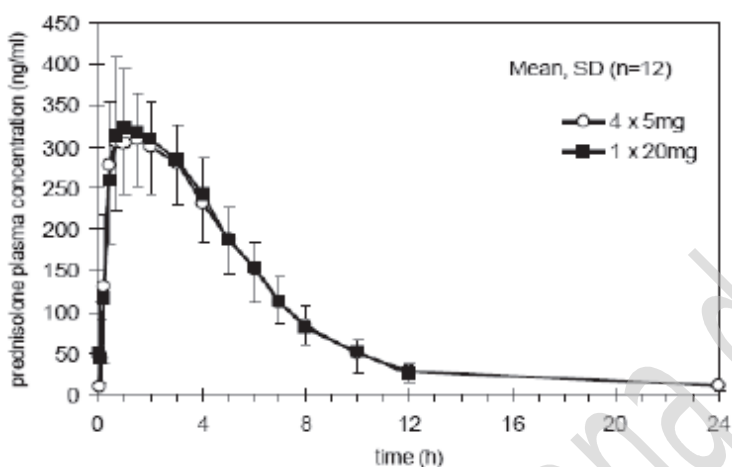
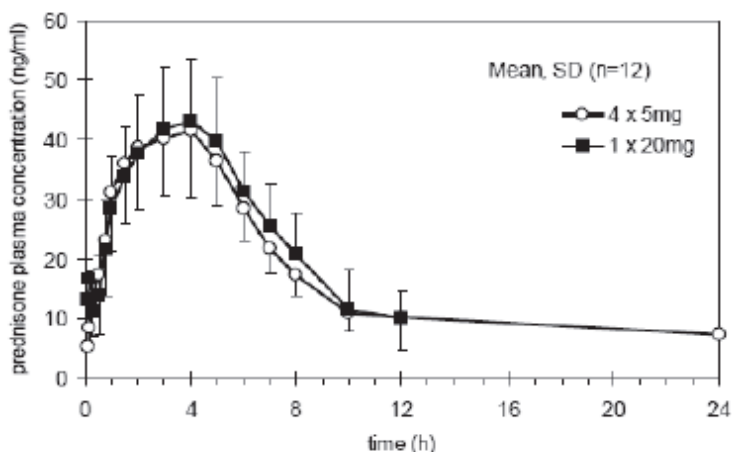
* Indicazione dei valori come valori medi e deviazioni standard

Metodo statistico	Parametro	<i>Prednisone</i>		<i>Prednisolone</i>	
		Stima puntuale	Intervallo di confidenza al 90%	Stima puntuale	Intervallo di confidenza al 90%
ANOVA ln	AUC	102,11	81,76-127,54	100,9	87,47-116,6
ANOVA ln	C_{max}	97,89	80,54-118,97	106,22	91,27-123,63

Sulla base del confronto individuale della AUC, la biodisponibilità relativa era in media 102% per prednisone, 101% per prednisolone.

la variabilità intra-individuale di prednisone vs prednisolone è per AUC 32,70% e 19,96%, per C_{max} 25,06% e 20,91%, rispettivamente

livelli plasmatici medi di prednisone e prednisolone dopo somministrazione di 1 x prednisone da 20 mg e 4 x di prednisone da 5 mg:



Biodisponibilità relativa / bioequivalenza 1 mg vs 5 mg

Sempre nel 1993, in uno studio con lo stesso design sono state confrontate 5 compresse di prednisone da 1 mg (test) contro 1 compressa di prednisone da 5 mg (riferimento).

Per prednisone e prednisolone sono stati trovati i seguenti dati:

Parametro*	<i>Prednisone</i>		<i>Prednisolone</i>	
	<i>1 mg</i>	<i>5 mg</i>	<i>1 mg</i>	<i>5 mg</i>
Concentrazione plasmatica massima (C_{max}) [ng/ml]	14,42 (2,28)	14,05 (1,19)	111,8 (15,5)	109,9 (14,4)
Tempo in cui si raggiunge la concentrazione plasmatica massima (t_{max}) [h]	3,17 (1,03)	3,12 (0,84)	1,63 (0,64)	1,96 (0,75)
Area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) [h x ng/ml]	66,3 (12,2)	68,8 (17,4)	475,0 (70,2)	501,3 (73,4)

* 0-t, qui integrali residui < 20%

(Indicazione dei valori come valori medi e deviazioni standard)

Metodo statistico	Parametro	<i>Prednisone</i>		<i>Prednisolone</i>	
		Stima puntuale	Intervallo di confidenza 90%	Stima puntuale	Intervallo di confidenza 90%
ANOVA ln	AUC*	97,26	90,05-105,05	94,70	91,51-98,00
ANOVA ln	C_{max}	101,86	94,59-109,68	101,75	98,75-104,84

* 0-t

Sulla base del confronto individuale della AUC, la biodisponibilità relativa era in media 97% per prednisone, 95% per prednisolone.

La variabilità intra-individuale di prednisone vs prednisolone è per AUC 11,58% e 4,51%, per C_{max} 10,34% e 12,22% rispettivamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali sulla farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, tossicità riproduttiva, genotossicità e potenziale cancerogeno, i dati preclinici non mostrano rischi particolari per l'uomo.

Tossicità acuta

Studi di tossicità acuta condotti con prednisolone nei ratti hanno indicato una DL₅₀ (morte entro 7 giorni) di 240 mg di prednisolone/kg di peso corporeo dopo singola somministrazione.

Tossicità subcronica/cronica

Alterazioni delle isole del Langerhans di ratti sono state osservate al microscopio ottico e a quello elettronico dopo somministrazioni intraperitoneali giornaliere di 33 mg/kg di peso corporeo per 7-14 giorni. Nel coniglio sono stati osservati danni epatici tramite somministrazione giornaliera di 2-3 mg/kg di peso corporeo per 2-4 settimane. Sono stati riferiti effetti istotossici nel senso di necrosi muscolare dopo somministrazione per più settimane di 0,5-5 mg/kg nella cavia e 4 mg/kg nel cane.

Potenziale mutageno e teratogeno

Gli studi condotti con i glucocorticoidi non danno indicazioni su proprietà genotossiche clinicamente rilevanti.

Tossicità sulla riproduzione

Negli esperimenti condotti sul topo, sul criceto e sul coniglio, il prednisolone ha causato palatoschisi. La somministrazione parenterale nel ratto ha mostrato lievi anomalie di cranio, mascella e lingua. Sono stati osservati disturbi nella crescita intrauterina (vedere anche 4.6).

Quando è stato somministrato prednisolone a dosi elevate e per un periodo prolungato (30 mg/die per almeno 4 settimane), sono stati osservati disturbi reversibili della spermatogenesi durati alcuni mesi dopo che la somministrazione del farmaco si era conclusa.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soflon 5 mg compresse contiene:

Lattosio monoidrato, Sodio amido glicolato (tipo A), Talco, Silice colloidale idrata, Magnesio stearato.

Soflon 20 mg compresse contiene:

Lattosio monoidrato, Sodio amido glicolato (tipo A), Talco, Silice colloidale idrata, Magnesio stearato.

Soflon 25 mg compresse contiene:

Lattosio monoidrato, Sodio amido glicolato (tipo A), Talco, Silice colloidale idrata, Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto di 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 10, 20 o 30 compresse da mg 5 in blister PVC/PVDC-Al

Astuccio da 20 compresse da mg 20 in blister PVC/PVDC-Al

Astuccio da 10 o 20 compresse da mg 25 in blister PVC/PVDC-Al

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa nazionale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genetic S.p.A. Via G. Della Monica, 26 – 84083 Castel San Giorgio (SA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045261017 – “5 mg compresse” – 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL

045261029 – “5 mg compresse” – 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL
045261031 – “5 mg compresse” – 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL
045261043 – “20 mg compresse” – 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL
045261056 – “25 mg compresse” – 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL
045261068 – “25 mg compresse” – 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco