

MODELO DE BULA

SANOFI-AVENTIS

PREDNISOLON fosfato sódico de prednisolona

Via oral

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Forma farmacêutica e apresentação

Cartucho com 1 frasco contendo 100 mL de solução oral + copo medida.

Composição

Cada 1 mL de solução oral contém:

fosfato sódico de prednisolona(*).....1,34 mg

excipientes q.s.p.1 mL

(metilparabeno, sorbitol (solução 70%), edetato dissódico, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico, essência de framboesa, água purificada).

(*) equivalente a 1 mg de prednisolona base

A solução oral de PREDNISOLON não contém corante ou álcool.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PREDNISOLON é um glicocorticoide sintético com as propriedades gerais dos corticosteróides. A prednisolona é um potente agente terapêutico que influencia o comportamento bioquímico da maioria dos tecidos do organismo.

A prednisolona possui uma atividade antiinflamatória potente.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

PREDNISOLON está indicado nas seguintes condições abaixo.

Desordens das glândulas: alterações das funções da glândula supra-renal; nível aumentado de cálcio associado ao câncer; tireoidite não supurativa.

Desordens reumáticas: processos inflamatórios da articulação como: artrite psoriásica; artrite reumatóide, inclusive artrite reumatóide juvenil e outras doenças reumáticas como: espondilite anquilosante; bursite aguda e subaguda; tenosinovite inespecífica aguda; artrite gotosa aguda; osteoartrite após traumatismos; sinovite osteoartrítica; epicondilite.

Doenças do colágeno: lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite (polimiosite) sistêmica; cardite reumática aguda.

Doenças da pele: pênfigo; dermatite herpetiforme bolhosa; eritema multiforme severo (síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micose fungóide; psoríase severa; dermatite seborréica severa.

Condições alérgicas: controle de condições alérgicas severas ou incapacitantes que não respondem aos meios convencionais de tratamento em: rinite alérgica permanente ou

intermitente; asma brônquica; dermatite de contato; dermatite atópica; doença do soro; reações de alergia a medicamentos.

Doenças oculares: graves processos inflamatórios e alérgicos, agudos ou crônicos envolvendo o olho e seus anexos, tais como: conjuntivite alérgica; inflamação da córnea; úlceras marginais alérgicas da córnea; herpes zoster oftálmico; inflamação da íris; inflamação da íris e corpo ciliar; infecção da retina; inflamação do segmento anterior; inflamação do plexo coróide e úvea; inflamação do nervo óptico, oftalmia simpática.

Doenças respiratórias: sarcoidose sintomática; síndrome de Loëffler não controlável por outros meios; beriliose; tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada quando utilizado concomitantemente à quimioterapia antituberculosa adequada; pneumonite por aspiração.

Desordens no sangue: alteração nas plaquetas em adultos e alguns tipos de anemia.

Neoplasias: para o tratamento paliativo de: leucemias e linfomas em adultos; leucemia aguda na infância.

Estados que cursam com inchaço: para aumentar a quantidade de urina eliminada ou remissão da perda de proteínas pela urina da síndrome nefrótica idiopática, sem altas taxas de uréia no sangue, ou aquela devida ao lúpus eritematoso.

Doenças gastrintestinais: doenças inflamatórias intestinais.

Sistema nervoso: esclerose múltipla.

Miscelânea: meningite tuberculosa com bloqueio subaracnóide ou bloqueio eminente, quando utilizada concomitantemente à quimioterapia apropriada para tratamento da tuberculose; triquinose com envolvimento neurológico ou miocárdico.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

PREDNISOLON é contra-indicado em infecções não controladas; infecções por micoses generalizadas; e também em casos de alergia conhecida à prednisona, prednisolona ou a qualquer componente da fórmula.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

ADVERTÊNCIAS

O médico deve avaliar o risco/ benefício para cada paciente quanto à dose e à duração do tratamento e quanto ao uso diário ou intermitente da medicação, pois as complicações devidas ao tratamento com glicocorticóides são dependentes da concentração da dose e da duração do tratamento.

Durante a terapia a longo prazo com corticosteróide, podem ocorrer supressão e diminuição do tamanho da adrenal e a secreção de corticotropina (hormônio da hipófise) pode ser suprimida. A duração do tratamento e a dose são fatores importantes na determinação da supressão do eixo pituitário adrenal e na resposta ao “stress” no término do tratamento com esteróide. A suscetibilidade do paciente à supressão é também variável. Alguns pacientes podem recuperar rapidamente a sua função normal. Em outros, a produção de hidrocortisona (glicocorticóide) em resposta ao “stress” das infecções, operações cirúrgicas ou acidentes pode ser insuficiente, resultando em óbito. Portanto, a interrupção dos corticosteróides sempre deve ser feita de forma gradativa.

A interrupção abrupta do tratamento com corticosteróide pode precipitar uma diminuição da função da glândula supra-renal (ver item sobre REAÇÕES ADVERSAS). Em alguns casos,

os sintomas da interrupção podem parecer a reincidência clínica da doença para a qual o paciente estava em tratamento.

Como a prednisolona apresenta pequena atividade de retenção de sódio, os primeiros sinais habituais de superdose de hidrocortisona (ex.: aumento do peso corpóreo devido à retenção de líquidos) não são índices confiáveis de superdose de prednisolona. Devido a este fato, é recomendado que os níveis da dose não sejam excedidos e que todos os pacientes que estejam utilizando prednisolona fiquem sob cuidadosa supervisão médica. Todas as precauções pertinentes ao uso da hidrocortisona devem ser aplicadas ao PREDNISOLON.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem e confira o nome para não haver enganos. Não utilize PREDNISOLON caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

Cautela nas seguintes situações

Em casos de colite ulcerativa não-específica, se houver probabilidade de perfuração, abscesso ou outras infecções piogênicas iminentes. O medicamento deve ser usado com cautela também em pacientes com processo inflamatório de divertículos intestinais, cirurgias com anastomose intestinal recente, úlcera gástrica ou duodenal ativa ou latente, insuficiência dos rins, pressão sangüínea alta e miastenia grave, quando esteróides são utilizados como terapia direta ou complementar.

Em pacientes com epilepsia, diabete *mellitus*, aumento da uréia no sangue e na presença de função cardíaca diminuída ou insuficiência cardíaca congestiva (ver item sobre REAÇÕES ADVERSAS).

A possibilidade de desenvolvimento de osteoporose deve ser uma consideração importante no início e na manutenção do tratamento com corticosteróide, especialmente no período pós-menopausa (ver item sobre REAÇÕES ADVERSAS).

O risco de ulceração gastrointestinal ou hemorragia é aumentado quando o álcool é utilizado concomitantemente com os glicocorticóides.

Embora estudos clínicos controlados tenham demonstrado que os corticosteróides são eficazes na rapidez da resolução de exacerbações agudas de escleroses múltiplas, eles não demonstram que os corticosteróides afetam o último resultado ou a história natural da doença. Os estudos demonstram que doses relativamente elevadas de corticosteróides são necessárias para demonstrar um efeito significativo.

O uso prolongado de corticosteróides pode provocar catarata subcapsular posterior, aumento da pressão nos olhos com possível lesão do nervo óptico e pode intensificar o estabelecimento das infecções nos olhos causadas por fungos ou vírus. Os corticosteróides devem ser usados com cautela nos pacientes com herpes simples ocular, devido à possível perfuração da córnea.

Infecção: os corticosteróides podem mascarar alguns sinais de infecções (tais como: febre e inflamação) e novas infecções podem aparecer durante o seu uso. O uso de corticosteróides pode diminuir a resistência às infecções e pode haver incapacidade em se localizar a infecção. A suscetibilidade à infecção não é específica para qualquer bactéria ou fungo.

Os pacientes não devem receber vacinas de vírus vivos enquanto estiverem sob tratamento com corticosteróide. Outros procedimentos de imunização não devem ser utilizados nos pacientes em tratamento com corticosteróides, especialmente em doses elevadas, devido aos possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta imunológica. Procedimentos de imunização podem ser realizados em pacientes que estejam recebendo corticosteróides como terapia de reposição.

Adultos recebendo tratamento com medicamentos imunossupressores e que não tenham contraído doenças como varicela e sarampo, devem ter cautela especial para evitar estas exposições. Em caso de exposição, procure seu médico.

Foi relatado Sarcoma de Kaposi em pacientes recebendo tratamento com corticosteróides.

A descontinuação dos corticosteróides pode resultar em debilitação clínica.

Cuidados a serem considerados antes do uso de PREDNISOLON

Durante o tratamento a longo prazo, deve-se realizar estudos laboratoriais e metabólicos. A retenção de líquidos deve ser monitorada pelo balanço de líquidos e pesagem diária. Pode ser necessário reduzir a ingestão de sódio para menos do que 1 g diário e também de suplementos de potássio.

Risco de uso por via de administração não recomendada.

Não há estudos dos efeitos de PREDNISOLON administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Gravidez

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento com PREDNISOLON ou após o seu término.

Nas experiências realizadas com animais, os corticosteróides causaram malformações de diversos tipos (fenda palatina, malformações esqueléticas) e aborto. Estes resultados não parecem ser relevantes em humanos.

Após tratamento em longo prazo, foi relatada redução da placenta e do peso fetal em animais e em humanos.

Devido à possibilidade de supressão do córtex adrenal do recém-nascido, após tratamento prolongado da mãe, a prescrição pelo médico de corticosteróides a mulheres grávidas deve ser feita com cautela, considerando o risco ao feto.

No período pré-parto, o uso de corticosteróides em curto prazo, para a prevenção da síndrome de insuficiência respiratória, não causou risco ao feto ou ao recém-nascido.

Edema pulmonar materno com tocólise e excesso de líquidos foram relatados com o uso de PREDNISOLON.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Informar ao médico se estiver amamentando. A administração de PREDNISOLON não é recomendada durante a amamentação.

O fármaco é excretado no leite materno, portanto, não se recomenda a administração a mulheres que estejam amamentando.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

PRECAUÇÕES

Pacientes idosos

Pacientes idosos devem ter cautela com o uso de PREDNISOLON, pois são mais suscetíveis a reações adversas.

Crianças

As crianças que utilizam esteróides a longo prazo devem ser cuidadosamente observadas em relação ao aparecimento de reações adversas graves potenciais, como: obesidade, retardo no crescimento, osteoporose e supressão da glândula supra-renal.

As crianças tratadas com medicamentos imunossupressores são mais suscetíveis a infecções do que as crianças saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem apresentar consequências mais graves ou até mesmo fatais em crianças recebendo tratamento com corticosteróides imunossupressores. Nestas crianças, ou em adultos que não tenham contraído estas doenças, deve-se ter cautela especial para evitar tal exposição. Se ocorrer exposição, procure seu médico.

Restrições a grupos de risco

Nos pacientes com insuficiência do fígado, pode ser necessária uma redução da dose. No tratamento com PREDNISOLON em doenças crônicas ativas do fígado, as principais reações adversas, como fratura vertebral, diabetes, pressão sangüínea alta, catarata e síndrome de Cushing, ocorreram em cerca de 30% dos pacientes.

Nos pacientes com diminuição da função da tireóide e naqueles com cirrose existe efeito acentuado dos corticosteróides.

Pacientes com tuberculose ativa ou não-ativa duvidosa, não devem utilizar PREDNISOLON, exceto como complemento ao tratamento com medicamentos tuberculostáticos, pois pode ocorrer reincidência da doença. Um tratamento preventivo contra a tuberculose é indicado durante o tratamento prolongado com corticosteróide.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Atenção diabéticos: contém solução de sorbitol 70% (567,12 mg/mL).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base no seu potencial de significância clínica, foram selecionadas as seguintes interações medicamentosas com corticosteróides: antiácidos; agentes antidiabéticos (oral ou insulina); glicosídeos digitálicos; diuréticos; medicamentos que induzem enzimas microsossomais do fígado, tais como: barbitúricos, fenitoína e rifampicina; suplementos de potássio; ritodrina; medicações ou alimentos contendo sódio; somatropina; vacinas de vírus vivos ou outras imunizações.

Convulsões foram relatadas durante o uso concomitante de metilprednisolona e ciclosporina. Visto que o uso concomitante destes agentes resulta em inibição mútua do metabolismo, é possível que os efeitos adversos associados ao uso isolado de cada medicamento sejam mais propensos a ocorrerem.

Os medicamentos que induzem as enzimas do fígado, como fenobarbital, fenitoína e rifampicina, podem aumentar a eliminação dos corticosteróides e podem requerer aumento da dose de corticosteróide para atingir a resposta desejada.

Medicamentos como troleandomicina e cetoconazol podem inibir o metabolismo dos corticosteróides e conseqüentemente diminuir a eliminação. Portanto, a dose de corticosteróide deve ser adequada para evitar toxicidade esteroideal.

Pode ocorrer aumento do risco de toxicidade com salicilatos quando da interrupção da terapia com corticosteróides. Pacientes portadores de hipoprotrombinemia devem ter cautela quando do uso concomitante de aspirina com corticosteróides.

O efeito dos corticosteróides sobre os anticoagulantes orais é variável. Foram observados tanto aumento como diminuição dos efeitos dos anticoagulantes, quando administrados concomitantemente com corticosteróides. Portanto, os índices de coagulação devem ser monitorados para manter o efeito anticoagulante desejado.

Em pacientes tratados com corticosteróides sistêmicos, o uso de relaxantes musculares não-despolarizantes pode resultar em relaxamento prolongado.

O uso concomitante de estrogênios pode diminuir o metabolismo dos corticosteróides, incluindo a hidrocortisona. A necessidade de corticosteróide pode ser reduzida em pacientes que utilizam estrogênios (por exemplo: medicamentos contraceptivos).

Álcool

O risco de ulceração gastrointestinal ou hemorragia é aumentado quando o álcool é utilizado concomitantemente aos glicocorticóides.

Exames de laboratório

Os glicocorticóides podem diminuir a absorção de iodo e as concentrações de iodo ligado às proteínas, dificultando a monitoração da resposta terapêutica dos pacientes recebendo medicamento para tireoidite.

Os glicocorticóides podem produzir resultados falso-negativos no teste para infecções bacterianas sistêmicas. Os glicocorticóides podem suprimir as reações de testes cutâneos.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

PREDNISOLON deve ser administrado por via oral com o auxílio do copo medida que acompanha o medicamento.

POSOLOGIA

A dose inicial de PREDNISOLON poderá variar de 5 a 60 mL (5 a 60 mg de prednisolona básica) por dia, dependendo da doença específica em tratamento.

Em situações de menor gravidade, doses mais baixas podem ser suficientes, enquanto que determinados pacientes necessitam de doses iniciais mais elevadas.

A dose inicial deverá ser mantida ou ajustada até que se observe uma resposta clínica favorável. Se após um período razoável de tempo não houver uma resposta clínica favorável, o tratamento com a prednisolona deverá ser interrompido e o paciente transferido para outra terapia apropriada.

Deve ser enfatizado que as necessidades posológicas são variáveis e devem ser individualizadas, tendo por base a gravidade da doença e a resposta do paciente ao tratamento.

Após a obtenção de uma resposta favorável, a dose de manutenção deverá ser determinada diminuindo gradativamente a dose inicial a intervalos apropriados, até atingir a dose mínima efetiva.

É necessário que o médico observe constantemente o paciente em relação à posologia.

Dentre as situações que tornam necessário o ajuste de dosagem incluem-se as alterações do quadro clínico por remissão ou exacerbação da doença, a resposta individual do paciente à medicação e o efeito da exposição do paciente a situações estressantes não diretamente relacionadas à doença sob tratamento. Neste último caso, poderá ser necessário o aumento da dose de prednisolona por um período de tempo adequado à condição do paciente.

Caso seja necessário interromper o tratamento com PREDNISOLON 1 mg/mL após um longo período de tempo, recomenda-se que a dose seja reduzida gradualmente, e nunca abruptamente.

Procedimentos terapêuticos que devem ser realizados em todo tratamento com corticosteróides

A dose deve ser reduzida ou descontinuada gradualmente quando o medicamento for administrado por mais do que alguns dias para evitar o risco de insuficiência relativa da supra-renal (ver item ADVERTÊNCIAS).

É essencial uma supervisão contínua do paciente após a finalização do tratamento com corticosteróide, pois pode ocorrer reincidência de graves manifestações da patologia para a qual o paciente foi tratado.

Em geral, a dose inicial deve ser mantida ou ajustada até que a resposta seja observada. A dose deve então ser gradualmente reduzida até que se alcance a menor dose que mantém uma resposta clínica adequada.

Posologia para casos especiais

“Stress” e Doença intercorrente

Nos pacientes sob tratamento prolongado com corticosteróide sujeitos ao “stress” por traumatismos ou infecção, geralmente, a dose de esteróide deve ser aumentada para cobrir o período de “stress”.

Para infecções moderadas sem febre, nenhum aumento é necessário. Para infecções mais graves, a dose de prednisolona deve ser duplicada (para um máximo de 20 mg ao dia, caso a dose usual seja inferior a esta).

Insuficiência adrenocortical

Insuficiência adrenocortical secundária induzida por medicamentos pode ser resultante de uma retirada muito brusca de corticosteróides e pode ser minimizada pela redução gradual da dose (ver item ADVERTÊNCIAS). Este tipo de insuficiência relativa pode persistir durante meses após a descontinuação do tratamento; portanto, em qualquer situação de “stress” durante este período, pode ser necessário retomar a terapia hormonal. Se o paciente já está recebendo esteróides, pode ser necessário aumento de dose.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Em caso de esquecimento de alguma dose, consultar o médico sobre a conduta a ser adotada.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ASPECTO FÍSICO

Solução límpida, incolor a levemente amarelada.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Odor e sabor framboesa.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Efeitos prejudiciais são pouco prováveis de ocorrerem com a administração em curto prazo de PREDNISOLON, mesmo em altas doses. A maioria das reações adversas dos corticosteróides são aquelas resultantes de interrupção ou de uso prolongado em doses elevadas.

Em doses elevadas necessárias para produzir a resposta esperada, os efeitos adversos associados ao uso dos corticosteróides são resultantes da:

- ação excessiva sobre a troca de eletrólitos;
- ação excessiva em outros aspectos do metabolismo incluindo formação de glicose;
- ação sobre a reconstituição das células e cicatrização;
- efeito inibitório da secreção de hormônio pela supra-renal através da hipófise.

A alteração do balanço entre água e eletrólitos manifesta-se na retenção de sódio: com inchaço e aumento da pressão sangüínea; e na maior perda de potássio pela urina: com o desenvolvimento de alcalose com baixo potássio. Em casos extremos, pode induzir à insuficiência cardíaca.

Alterações no balanço eletrolítico são naturalmente comuns com hormônios da supra-renal e hipófise, mas ocorrem menos freqüentemente com derivados sintéticos como a prednisona e prednisolona.

Outros efeitos do metabolismo incluem mudança de posição de cálcio e fósforo, com osteoporose e fraturas espontâneas; perda de nitrogênio e aumento da glicose, com piora ou precipitação de estado diabético. As necessidades de insulina dos pacientes diabéticos são aumentadas e freqüentemente ocorre aumento do apetite.

Os efeitos sobre a reconstituição das células manifestam-se como ulceração no estômago e/ou duodeno com sangramento e perfuração, retardando a cicatrização de feridas e aumentando a predisposição para infecção. Foi relatado aumento na suscetibilidade para todos os tipos de infecções, incluindo infecção generalizada, infecções por fungos e vírus.

Doses elevadas de corticosteróides ou corticotropinas podem produzir sintomas típicos de aumento da atividade da supra-renal, como “cara de lua”, “corcova de búfalo”, estrias e acne, algumas vezes levando ao desenvolvimento completo da síndrome de Cushing. Se a administração do hormônio for imediatamente suspensa na presença destes sintomas, eles são geralmente reversíveis, mas a brusca suspensão pode ser perigosa. A dose de corticosteróide necessária para causar diminuição ou ausência da corticotropina no sangue, com conseqüente atrofia da supra-renal e o tempo necessário para isto ocorrer são variáveis. A insuficiência aguda da supra-renal, com perda de consciência, pode ocorrer durante o tratamento prolongado ou na interrupção do tratamento e pode ser precipitada por infecção ou traumatismos.

Foi relatado retardo do crescimento em crianças e neste aspecto a cortisona apresenta 1/10 da potência quando comparada à prednisona e prednisolona. Outros efeitos tóxicos incluem alterações mentais e neurológicas, aumento da pressão sangüínea dentro do crânio e na

redução abrupta da dose durante o tratamento de artrite reumatóide, fatalidades atribuídas a lesões de pequenas artérias e arteríolas.

Infecções podem ser mascaradas, visto que os corticosteróides apresentam propriedades antiinflamatórias e para diminuição da febre e podem produzir sensação de bem-estar. A administração dos corticosteróides pode também causar redução no número de células brancas do sangue responsáveis pela imunidade. Fraqueza muscular é um evento adverso ocasional da maioria dos corticosteróides, principalmente quando administrados em doses elevadas.

Ocorrem efeitos tóxicos com todas as preparações de corticosteróides e sua incidência eleva-se se a dose aumenta muito acima de 8 mg/dia de prednisolona ou seu equivalente.

- Frequência de incidência de reações pós-comercialização

(> 5%)

Gastrintestinais: aumento de apetite; indigestão.

Neurológicas: nervosismo ou cansaço; insônia.

(1-5%)

Dermatológicas: reações alérgicas locais.

Gastrintestinais: podem ocorrer inflamação do pâncreas e ulceração no esôfago. Ulceração em estômago e/ou duodeno é uma complicação ocasional. A elevada incidência de sangramento e perfuração nestas úlceras e o seu desenvolvimento natural tornaram-se problemas graves. Alguns investigadores acreditam que a evidência disponível não suporta a conclusão que os esteróides causam úlcera. Outros acreditam que apenas os pacientes com artrite reumatóide apresentam maior incidência de úlcera. Foi proposto que os glicocorticóides alteram o mecanismo de defesa da mucosa.

Oftalmológicas: o uso prolongado dos glicocorticóides pode resultar em catarata (particularmente em crianças), projeção do globo ocular para frente, ou aumento da pressão dentro do olho que pode resultar em glaucoma ou pode, ocasionalmente, danificar o nervo óptico e em casos raros, levar à cegueira.

O estabelecimento de infecções secundárias por fungos ou vírus dos olhos pode também ser intensificado.

Bioquímicas: todos os glicocorticóides aumentam a formação de glicose. A tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina são diminuídas; desde que a função do pâncreas seja normal, o metabolismo dos carboidratos não é visivelmente perturbado. 1/5 dos pacientes tratados com elevadas doses de glicocorticóides desenvolveu diabetes por esteróide.

O tratamento com doses elevadas de corticosteróides pode induzir ao aumento acentuado dos triglicérides no sangue, com plasma leitoso.

(< 1%)

Dermatológicas: os efeitos adversos dermatológicos dos corticosteróides incluem retardo da cicatrização das feridas, face avermelhada, aumento do suor, facilidade em ter hematoma, barba, acne na face, peito e costas, estrias das coxas avermelhadas, nádegas e ombros. Após vários meses de tratamento com doses elevadas, pode ocorrer diminuição da espessura da pele. Manifestações dermatológicas alérgicas a corticosteróides incluem erupção cutânea e/ou dermatite alérgica, urticária e angioedema.

Áreas arroxeadas normalmente ocorrem em superfícies extensoras, no dorso da mão e na parte radial do antebraço.

Neurológicas: incluem dor de cabeça, tontura, atividade motora aumentada, alterações isquêmicas de nervos, alterações no eletroencefalograma (EEG) e crises. Doses elevadas podem causar alterações comportamentais e de personalidade, variando de nervosismo, euforia ou alterações no humor a episódios psicóticos que podem incluir tanto estado maníaco quanto depressivo, estado paranóico e psicose tóxica aguda.

Há muito não se acredita que problemas psiquiátricos anteriores predisponham alterações comportamentais durante o tratamento com glicocorticóides. Inversamente, a ausência de uma história de doença psiquiátrica não é garantia contra a ocorrência de psicose durante a terapia hormonal.

Endócrinas: envolvem variavelmente o eixo entre o hipotálamo, no cérebro, e a glândula supra-renal; a paratireóide e tireóide. Existem também efeitos metabólicos, envolvendo principalmente os carboidratos. Pode ocorrer supressão do crescimento nas crianças. A síndrome de Cushing pode resultar de elevação prolongada dos níveis de glicocorticóide no sangue.

Em alguns homens, o uso de corticosteróides resultou em aumento ou diminuição da motilidade e do número de espermatozóides. Irregularidades menstruais são comuns.

Ocorre antagonismo entre a paratireóide e hipercorticismos. O hipoparatireoidismo latente pode não ser mascarado pela administração dos corticosteróides. A retenção de fosfato decorrente de insuficiência renal causada pela insuficiência adrenal pode também provocar manifestações de hipoparatireoidismo.

Gastrintestinais: incluem náusea, vômitos, perda do apetite (que pode resultar em perda de peso), diarreia ou prisão de ventre, distensão abdominal e irritação do estômago.

Cardiovascular: retenção de sal e água, que pode resultar também em aumento da pressão sangüínea. Queda dos níveis de potássio no sangue pode causar arritmia e parada cardíaca.

Músculo-esqueléticas: osteoporose e fraturas por compressão de vértebras podem ocorrer em pacientes de todas as idades. A osteoporose é uma indicação para a suspensão do tratamento.

Miopatia, caracterizada por enfraquecimento da musculatura proximal dos braços, pernas e da sua musculatura da bacia e do ombro associadas, é ocasionalmente relatada em pacientes que estão sob tratamento com doses elevadas de corticosteróides e pode ser causada por relaxantes musculares não-despolarizantes. Isto pode ocorrer logo após o início do tratamento e pode ser suficientemente grave, impedindo os movimentos. Isto é uma indicação para a suspensão do tratamento.

Morte de células dos ossos foi freqüentemente descrita e envolve preferencialmente a cabeça do fêmur e úmero.

Efeitos adversos causados pela interrupção do tratamento: fraqueza muscular, queda da pressão sangüínea, queda da taxa de açúcar no sangue (hipoglicemia), dor de cabeça, náusea, vômitos, cansaço e dores musculares e nas articulações. Fraqueza muscular e endurecimento nas articulações podem persistir por um período de 3 a 6 meses após a descontinuação do tratamento. Reações adversas dos corticosteróides são aquelas resultantes da interrupção ou do uso prolongado em altas doses.

As seguintes reações adversas foram relatadas; entretanto, não existe nenhuma informação sobre sua incidência.

Gerais: retardo do crescimento em crianças pelo tratamento a longo prazo com corticosteróides.

No sangue: aumento da contagem total de leucócitos, com aumento nos neutrófilos e diminuição nos monócitos, linfócitos e eosinófilos.

Imunológicas: a frequência e a gravidade das infecções clínicas aumentam durante a terapia com glicocorticóide.

Reações graves ou com risco de vida: supressão do eixo entre o hipotálamo e a supra-renal é uma das consequências de administrações repetidas de glicocorticóides (ver item ADVERTÊNCIAS). Em alguns casos, a insuficiência adrenal aguda após um período de tratamento com glicocorticóides foi fatal.

Neurológicas: epilepsia latente pode ser manifestada pelo tratamento com corticosteróide. Tratamento em longo prazo pode resultar em aumento da pressão sangüínea benigna dentro do crânio.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Os primeiros sinais habituais de superdose de hidrocortisona (ex.: aumento do peso corpóreo devido à retenção de líquidos) não são índices confiáveis de superdose de prednisolona. Devido a este fato, é recomendado que os níveis da dose não sejam excedidos e que todos os pacientes que estejam utilizando prednisolona fiquem sob cuidadosa supervisão médica. Todas as precauções pertinentes ao uso da hidrocortisona devem ser aplicadas ao PREDNISOLON.

Em caso de superdose accidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.

O tratamento da superdose é sintomático, sendo que a dose deve ser diminuída ou o tratamento com o produto ser interrompido.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

PREDNISOLON deve ser mantido em sua embalagem original, com a tampa bem fechada e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A prednisolona é um glicocorticóide sintético com as propriedades gerais dos corticosteróides. Comparado à hidrocortisona, a prednisolona possui uma atividade glicocorticóide e antiinflamatória três vezes mais potente, porém é consideravelmente menos ativa no que diz respeito à sua atividade mineralocorticóide.

A prednisolona, assim como a hidrocortisona, é um potente agente terapêutico que influencia a atividade bioquímica da maioria dos tecidos corpóreos.

O mecanismo de ação dos corticosteróides parece ser por controle da síntese das proteínas. Os corticosteróides reagem com os receptores de proteínas no citoplasma das células sensíveis na maioria dos tecidos para formar um complexo receptor-esteróide.

Propriedades farmacocinéticas

O fosfato sódico de prednisolona é um pró-fármaco, hidrolisado *in vivo* para prednisolona, pela fosfatase alcalina em toda parede intestinal antes da absorção.

A prednisolona é rapidamente e bem absorvida ($t_{\text{máx}} = 1-2$ horas) pelo trato gastrointestinal após sua administração oral; 90-95% da prednisolona liga-se às proteínas plasmáticas, tanto menos em doses maiores. O volume aparente de distribuição para a prednisolona livre é $1,5 \pm 0,2$ L/kg.

A prednisolona é eliminada do plasma com meia-vida de 2 a 4 horas. A prednisolona é metabolizada principalmente no fígado. Aproximadamente 7-15% de uma dose oral de prednisolona é excretada na urina como prednisolona inalterada, sendo o restante recuperado como metabólitos, incluindo sulfatos e conjugados glicuronídeos.

Carcinogenicidade/Mutagenicidade

Em ratos machos, a administração de prednisolona com água em nível de dose diário de 0,4mg/kg durante 2 anos causou um aumento na incidência de tumores hepatocelulares. Resultados similares foram obtidos com a acetona de triancinolona e budesonida, indicando um efeito da classe dos glicocorticóides. A resposta hepatocarcinogênica a estes fármacos não parece ser relacionada à atividade genotóxica.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de prednisolona está demonstrada nos seguintes estudos: "A pharmacological and clinical comparison of prednisolone and betamethasone in rheumatoid arthritis." (MARWAH, R. J. 1982); "Dose response of patients to oral corticosteroid treatment during exacerbations of asthma." (WEBB R. W. 1986).

INDICAÇÕES

PREDNISOLON está indicado nas seguintes condições abaixo.

Desordens Endócrinas: insuficiência adrenocortical primária ou secundária (hidrocortisona ou cortisona na primeira escolha; os análogos sintéticos poderão ser utilizados em associação com mineralocorticóides quando necessário; em lactentes a suplementação mineralocorticóide é de particular importância); hiperplasia adrenal congênita; hipercalcemia associada ao câncer; tireoidite não supurativa.

Desordens reumáticas: como terapia auxiliar para administração a curto prazo (para o paciente superar um episódio agudo ou exacerbação) em: artrite psoriásica; artrite reumatóide, inclusive artrite reumatóide juvenil (casos selecionados poderão necessitar de terapia de manutenção em doses baixas); espondilite anquilosante; bursite aguda e subaguda; tenosinovite inespecífica aguda; artrite gotosa aguda; osteoartrite pós-traumática; sinovite osteoartrítica; epicondilite.

Colagenoses: durante uma exacerbação ou como terapia de manutenção em casos selecionados de lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite (polimiosite) sistêmica; cardite reumática aguda.

Doenças dermatológicas: pênfigo; dermatite herpetiforme bolhosa; eritema multiforme severo (síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micose fungóide; psoríase severa; dermatite seborréica severa.

Condições alérgicas: controle de condições alérgicas severas ou incapacitantes não responsivas aos meios convencionais de tratamento em: rinite alérgica sazonal ou perene; asma brônquica; dermatite de contato; dermatite atópica; doença do soro; reações de hipersensibilidade a fármacos.

Doenças oculares: graves processos inflamatórios e alérgicos, agudos ou crônicos envolvendo o olho e seus anexos, tais como: conjuntivite alérgica; ceratite; úlceras marginais alérgicas da córnea; herpes zoster oftálmico; irite e iridociclite; coriorretinite; inflamação do segmento anterior; coroidite e uveíte posterior difusa; neurite ótica, oftalmia simpática.

Doenças respiratórias: sarcoidose sintomática; síndrome de Loëffler não controlável por outros meios; beriliose; tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada quando utilizado concomitantemente à quimioterapia antituberculosa adequada; pneumonite por aspiração.

Desordens hematológicas: púrpura trombocitopênica idiopática em adultos; trombocitopenia secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (autoimune); eritroblastopenia (anemia eritrocítica); anemia hipoplásica (eritróide) congênita.

Neoplasias: para o tratamento paliativo de: leucemias e linfomas em adultos; leucemia aguda na infância.

Estados edematosos: para induzir a diurese ou remissão da proteinúria da síndrome nefrótica idiopática, sem uremia, ou aquela devida ao lúpus eritematoso.

Doenças gastrintestinais: para auxiliar o paciente a superar um período crítico da doença em: colite ulcerativa, enterite regional.

Sistema nervoso: exacerbações agudas de esclerose múltipla.

Miscelânea: meningite tuberculosa com bloqueio subaracnóide ou bloqueio eminente, quando utilizada concomitantemente à quimioterapia antituberculosa apropriada; triquinose com envolvimento neurológico ou miocárdico.

CONTRA-INDICAÇÕES

PREDNISOLON é contra-indicado em infecções não controladas; infecções micóticas sistêmicas; e também em casos de hipersensibilidade conhecida a prednisona, prednisolona ou a qualquer componente da fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

PREDNISOLON deve ser administrado, por via oral, com o auxílio do copo medida que acompanha o medicamento.

Depois de aberto, PREDNISOLON deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C).

POSOLOGIA

A dose inicial de PREDNISOLON por via oral poderá variar de 5 a 60 mL (5 a 60 mg de prednisolona básica) por dia dependendo da doença específica em tratamento.

Em situações de menor gravidade, doses mais baixas podem ser suficientes, enquanto que determinados pacientes necessitam de doses iniciais mais elevadas.

A dose inicial deverá ser mantida ou ajustada até que se observe uma resposta clínica favorável. Se após um período razoável de tempo não houver uma resposta clínica favorável, o tratamento com a prednisolona deverá ser interrompido e o paciente transferido para outra terapia apropriada.

Deve ser enfatizado que as necessidades posológicas são variáveis e devem ser individualizadas tendo por base a gravidade da doença e a resposta do paciente ao tratamento.

Após a obtenção de uma resposta favorável, a dose de manutenção deverá ser determinada diminuindo gradativamente a dose inicial a intervalos apropriados, até atingir a dose mínima efetiva.

A observação constante do paciente em relação à posologia é necessária.

Dentre as situações que tornam necessário o ajuste de dosagem incluem-se as alterações do quadro clínico por remissão ou exacerbação da doença, a resposta individual do paciente à medicação e o efeito da exposição do paciente a situações estressantes não diretamente relacionadas à doença sob tratamento. Neste último caso, poderá ser necessário o aumento da dose de prednisolona por um período de tempo adequado à condição do paciente.

Caso seja necessário interromper o tratamento com PREDNISOLON após um longo período de tempo, recomenda-se que a dose seja reduzida gradualmente, e nunca abruptamente.

A prednisolona encontra-se na fórmula como fosfato sódico de prednisolona, sendo que 1 mg de prednisolona equivale a 1,34 mg de fosfato sódico de prednisolona.

Procedimentos terapêuticos que devem ser realizados em todo tratamento com corticosteróides

A dose deve ser reduzida ou descontinuada gradualmente quando o medicamento for administrado por mais do que alguns dias para evitar o risco de insuficiência adrenal relativa (ver item ADVERTÊNCIAS).

É essencial uma supervisão contínua do paciente após a finalização do tratamento com corticosteróide, pois pode ocorrer recidiva de graves manifestações da patologia para a qual o paciente foi tratado.

Em geral, a dose inicial deve ser mantida ou ajustada até que a resposta seja observada. A dose deve então ser gradualmente reduzida até que se alcance a menor dose que mantém uma resposta clínica adequada.

Posologia em casos especiais

“Stress” e Doença intercorrente

Nos pacientes sob tratamento prolongado com corticosteróide sujeitos ao “stress” por trauma ou infecção, geralmente, a dose de esteróide deve ser aumentada para cobrir o período de “stress”.

Para infecções moderadas sem febre, nenhum aumento é necessário. Para infecções mais graves, a dose de prednisona/ prednisolona deve ser duplicada (para um máximo de 20 mg ao dia, caso a dose usual seja inferior a esta).

Insuficiência adrenocortical

Insuficiência adrenocortical secundária induzida por medicamentos pode ser resultante de uma retirada muito brusca de corticosteróides e pode ser minimizada pela redução gradual da dose (ver item ADVERTÊNCIAS). Este tipo de insuficiência relativa pode persistir durante meses após a descontinuação do tratamento; portanto, em qualquer situação de “stress” durante este período, pode ser necessário retomar a terapia hormonal. Se o paciente já está recebendo esteróides, pode ser necessário aumento de dose.

ADVERTÊNCIAS

Deve-se fazer uma avaliação risco/ benefício para cada paciente quanto à dose e à duração do tratamento e quanto ao uso diário ou intermitente da medicação, visto que complicações devidas ao tratamento com glicocorticóides são dependentes da concentração da dose e da duração do tratamento.

Durante a terapia a longo prazo com corticosteróide, podem ocorrer supressão e atrofia da adrenal e a secreção de corticotropina pode ser suprimida. A duração do tratamento e a dose são fatores importantes na determinação da supressão do eixo pituitário adrenal e na resposta ao “stress” no término do tratamento com esteróide. A suscetibilidade do paciente à supressão é também variável. Alguns pacientes podem recuperar rapidamente a sua função normal. Em outros, a produção de hidrocortisona em resposta ao “stress” das infecções, operações cirúrgicas ou acidentes pode ser insuficiente, resultando em óbito. Portanto, a interrupção dos corticosteróides sempre deve ser feita de forma gradativa.

A interrupção abrupta do tratamento com corticosteróide pode precipitar insuficiência adrenal aguda (ver item “REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS”). Em alguns casos, os sintomas da interrupção podem simular a recidiva clínica da doença para a qual o paciente tenha sido tratado.

Como a prednisolona apresenta pequena atividade de retenção de sódio, os primeiros sinais habituais de superdosagem da hidrocortisona (ex.: aumento do peso corpóreo devido à retenção de líquidos) não são índices confiáveis de superdosagem da prednisolona. Devido a este fato, é recomendado que os níveis de dosagem não sejam excedidos e que todos os pacientes que estejam utilizando prednisolona fiquem sob cuidadosa supervisão médica. Todas as precauções pertinentes ao uso da hidrocortisona devem ser aplicadas ao PREDNISOLON.

Cautela nas circunstâncias a seguir

Em casos de colite ulcerativa não-específica, se houver probabilidade de perfuração, abscesso ou outras infecções piogênicas iminentes. O medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com diverticulite, anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão e miastenia gravis, quando esteróides são utilizados como terapia direta ou adjuvante.

Em pacientes com epilepsia, diabetes *mellitus*, uremia e na presença de função cardíaca diminuída ou insuficiência cardíaca congestiva (ver item “REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS”).

A possibilidade de desenvolvimento de osteoporose deve ser uma consideração importante no início e na manutenção do tratamento com corticosteróide, especialmente no período pós-menopausa (ver item “REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS”).

O risco de ulceração gastrointestinal ou hemorragia é aumentado quando o álcool é utilizado concomitantemente aos glicocorticóides.

Embora estudos clínicos controlados tenham demonstrado que os corticosteróides são eficazes na rapidez da resolução de exacerbações agudas de escleroses múltiplas, eles não demonstram que os corticosteróides afetam o último resultado ou a história natural da doença. Os estudos demonstram que doses relativamente elevadas de corticosteróides são necessárias para demonstrar um efeito significativo.

O uso prolongado de corticosteróides pode provocar catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão do nervo óptico e pode intensificar o estabelecimento das infecções oculares secundárias causadas por fungos ou vírus. Os corticosteróides devem

ser usados com cautela nos pacientes com herpes simples ocular, devido à possível perfuração da córnea.

Infecção: os corticosteróides podem mascarar alguns sinais de infecções (tais como: febre e inflamação) e novas infecções podem aparecer durante o seu uso. O uso de corticosteróides pode diminuir a resistência e pode haver incapacidade em se localizar a infecção. A suscetibilidade à infecção não é específica para qualquer bactéria ou patógeno fúngico.

Os pacientes não devem receber vacinas de vírus vivos enquanto estiverem sob tratamento com corticosteróide. Outros procedimentos de imunização não devem ser utilizados nos pacientes em tratamento com corticosteróides, especialmente em doses elevadas, devido aos possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta imunológica. Procedimentos de imunização podem ser realizados em pacientes que estejam recebendo corticosteróides como terapia de reposição.

Adultos recebendo tratamento com corticosteróides imunossupressores e que não tenham contraído doenças como varicela e sarampo, devem ter cautela especial para evitar estas exposições. Em caso de exposição, pode-se usar terapia com imunoglobulina anti-varicela-zoster (VZIG) ou “pool” de imunoglobulina intravenosa (IVIG), quando apropriado. Em caso de desenvolvimento de varicela, pode ser considerado o tratamento com agentes antivirais.

Foi relatado Sarcoma de Kaposi em pacientes recebendo corticoterapia.

A descontinuação dos corticosteróides pode resultar em debilitação clínica.

Cuidados a serem considerados antes do uso de PREDNISOLON

Durante o tratamento a longo prazo, devem-se realizar estudos laboratoriais e metabólicos. A retenção de líquidos deve ser monitorada pelo balanço de líquidos e pesagem diária. Pode ser necessário reduzir a ingestão de sódio para menos do que 1 g diário e também de suplementos de potássio.

Risco de uso por via de administração não recomendada.

Não há estudos dos efeitos de PREDNISOLON administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Gravidez

Nas experiências realizadas com animais, os corticosteróides demonstraram causar malformações de diversos tipos (fenda palatina, malformações esqueléticas) e aborto. Estes resultados não parecem ser relevantes em humanos.

Após tratamento a longo prazo, foi relatada redução da placenta e do peso fetal em animais e em humanos.

Devido à possibilidade de supressão do córtex adrenal do recém-nascido, após tratamento prolongado da mãe, deve-se considerar com cautela o risco ao feto quando da prescrição de corticosteróides a mulheres grávidas.

No período pré-parto, o uso de corticosteróides a curto prazo, para a prevenção da síndrome de insuficiência respiratória, não causou risco ao feto ou ao recém-nascido.

Edema pulmonar materno com tocólise e excesso de líquidos foram relatados com o uso de PREDNISOLON.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: categoria C.

Lactação

O fármaco é excretado no leite materno; portanto, a administração a lactantes não é recomendada.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**Idosos**

É recomendada cautela em pacientes idosos, pois eles são mais suscetíveis às reações adversas.

Crianças

As crianças que utilizam esteróides em longo prazo devem ser cuidadosamente observadas em relação ao aparecimento de reações adversas graves potenciais, como: obesidade, retardo no crescimento, osteoporose e supressão adrenal.

As crianças tratadas com medicamentos imunossupressores são mais suscetíveis a infecções do que as crianças saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem apresentar consequências mais graves ou até mesmo fatais em crianças recebendo tratamento com corticosteróides imunossupressores. Nestas crianças, ou em adultos que não tenham contraído estas doenças, deve-se ter cautela especial para evitar tal exposição. Se ocorrer exposição, pode-se usar terapia com imunoglobulina anti-varicela-zoster (VZIG) ou “pool” de imunoglobulina intravenosa (IVIG), quando apropriado. Em caso de desenvolvimento de varicela, pode ser considerado o tratamento com agentes antivirais.

Grupos de risco

Nos pacientes com insuficiência hepática, pode ser necessária uma redução da dose. No tratamento de doenças hepáticas crônicas ativas com PREDNISOLON, as principais reações adversas, como fratura vertebral, diabetes, hipertensão, catarata e síndrome de Cushing, ocorreram em cerca de 30% dos pacientes.

Nos pacientes com hipotireoidismo e naqueles com cirrose existe efeito acentuado dos corticosteróides

Pacientes com tuberculose ativa ou quiescente duvidosa, não devem utilizar PREDNISOLON, exceto como adjuvante ao tratamento com fármacos tuberculostáticos, pois pode ocorrer recidiva da doença. A quimioprofilaxia é indicada durante o tratamento prolongado com corticosteróide.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Atenção diabéticos: contém solução de sorbitol 70% (567,12 mg/mL).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base no seu potencial de significância clínica, foram selecionadas as seguintes interações medicamentosas com corticosteróides: antiácidos; agentes antidiabéticos (oral ou insulina); glicosídeos digitálicos; diuréticos; fármacos que induzem as enzimas microsossomais hepáticas, tais como: barbitúricos, fenitoína e rifampicina; suplementos de potássio; ritodrina; medicações ou alimentos contendo sódio; somatropina; vacinas de vírus vivos ou outras imunizações.

Convulsões foram relatadas durante o uso concomitante de metilprednisolona e ciclosporina. Visto que o uso concomitante destes agentes resulta em inibição mútua do metabolismo, é possível que os efeitos adversos associados ao uso isolado de cada medicamento sejam mais propensos a ocorrerem.

Os fármacos que induzem as enzimas hepáticas, tais como fenobarbital, fenitoína e rifampicina, podem aumentar o “clearance” dos corticosteróides e podem requerer aumento da dose de corticosteróide para atingir a resposta desejada.

Fármacos como troleandomicina e cetoconazol podem inibir o metabolismo dos corticosteróides e conseqüentemente diminuir o seu “clearance”. Portanto, a dose de corticosteróide deve ser adequada para evitar toxicidade esteroideal.

Pode ocorrer aumento do risco de toxicidade com salicilatos quando da interrupção da corticoterapia. Pacientes portadores de hipoprotrombinemia devem ter cautela quando do uso concomitante de aspirina com corticosteróides.

O efeito dos corticosteróides sobre os anticoagulantes orais é variável. Foram observados tanto aumento como diminuição dos efeitos dos anticoagulantes, quando administrados concomitantemente a corticosteróides. Portanto, os índices de coagulação devem ser monitorados para manter o efeito anticoagulante desejado.

Em pacientes tratados com corticosteróides sistêmicos, o uso de relaxantes musculares não-despolarizantes pode resultar em relaxamento prolongado.

O uso concomitante de estrogênios pode diminuir o metabolismo dos corticosteróides, incluindo a hidrocortisona. A necessidade de corticosteróide pode ser reduzida em pacientes que utilizam estrogênios (por exemplo: medicamentos contraceptivos).

Álcool

O risco de ulceração gastrointestinal ou hemorragia é aumentado quando o álcool é utilizado concomitantemente com os glicocorticóides.

Testes laboratoriais

Os glicocorticóides podem diminuir a absorção de I_{131} e as concentrações de iodo ligado às proteínas, dificultando a monitoração da resposta terapêutica dos pacientes recebendo medicamento para tireoidite.

Os glicocorticóides podem produzir resultados falso-negativos no teste de tetrazólio nitroazul (NBT) para infecções bacterianas sistêmicas. Os glicocorticóides podem suprimir as reações de testes cutâneos.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Efeitos prejudiciais são pouco prováveis de ocorrerem com a administração a curto prazo de PREDNISOLON, mesmo em altas doses. A maioria das reações adversas dos corticosteróides são aquelas resultantes de interrupção ou de uso prolongado em doses elevadas.

Os efeitos adversos associados ao uso dos corticosteróides em doses elevadas necessárias para produzir a resposta terapêutica são resultantes da ação excessiva sobre o balanço de eletrólito: ação excessiva em outros aspectos do metabolismo incluindo gliconeogênese; ação sobre a reconstituição tecidual e cicatrização e efeito inibitório da secreção de corticotropina pela glândula pituitária anterior. A alteração do balanço hidroeletrólítico manifesta-se na retenção de sódio com edema e hipertensão e na excreção aumentada de potássio com o desenvolvimento de alcalose hipopotassêmica. Em casos extremos, pode induzir insuficiência cardíaca. Alterações no balanço eletrólítico são naturalmente comuns com corticotropinas, cortisona, desoxicortona e hidrocortisona, mas ocorrem menos

freqüentemente com derivados sintéticos como a prednisona e prednisolona. Outros efeitos metabólicos incluem mobilização de cálcio e fósforo, com osteoporose e fraturas espontâneas; depleção de nitrogênio e hiperglicemia, com acentuação ou precipitação de estado diabético. As necessidades de insulina dos pacientes diabéticos são aumentadas e freqüentemente ocorre aumento do apetite.

Os efeitos sobre a reconstituição tecidual manifestam-se como ulceração péptica com hemorragia e perfuração, retardando a cicatrização de feridas e aumentando a predisposição para infecção. Foi relatado aumento na suscetibilidade para todos os tipos de infecções, incluindo septicemia, infecções fúngicas e virais.

Doses elevadas de corticosteróides ou corticotropinas podem produzir sintomas típicos de hiperatividade do córtex adrenal, como “cara de lua”, “corcova de búfalo”, estrias e acne, algumas vezes levando ao desenvolvimento completo da síndrome de Cushing. Se a administração do hormônio for imediatamente descontinuada na presença destes sintomas, eles são geralmente reversíveis, mas a brusca descontinuação pode ser perigosa. A dose de corticosteróide necessária para causar diminuição ou ausência da corticotropina no sangue, com conseqüente atrofia do córtex adrenal e o tempo necessário para isto ocorrer são variáveis. A insuficiência adrenal aguda, com perda de consciência, pode ocorrer durante o tratamento prolongado ou na interrupção do tratamento e pode ser precipitada por infecção ou trauma.

Foi relatado retardo do crescimento em crianças e neste aspecto a cortisona apresenta 1/10 da potência quando comparada à prednisona e prednisolona. Outros efeitos tóxicos incluem alterações mentais e neurológicas, hipertensão intracraniana e na redução abrupta da dose durante o tratamento de artrite reumatóide, fatalidades atribuídas a lesões de pequenas artérias e arteríolas similares à poliarterite.

Infecções podem ser mascaradas, visto que os corticosteróides apresentam propriedades antiinflamatórias e antipiréticas acentuadas e podem produzir sensação de bem-estar. A administração dos corticosteróides pode também causar redução no número de linfócitos circulantes. Fraqueza muscular é um efeito adverso ocasional da maioria dos corticosteróides, principalmente quando administrados em doses elevadas.

Ocorrem efeitos tóxicos com todas as preparações de corticosteróides e sua incidência eleva-se se a dose aumenta muito acima de 8 mg/ dia de prednisolona ou seu equivalente.

- Frequência de incidência de reações pós-comercialização

(> 5%)

Gastrintestinais: aumento de apetite; indigestão.

Neurológicas: nervosismo ou cansaço; insônia.

(1-5%)

Dermatológicas: reações alérgicas locais.

Gastrintestinais: podem ocorrer pancreatite e esofagite ulcerativa. Ulceração péptica é uma complicação ocasional. A elevada incidência de hemorragia e perfuração nestas úlceras e o seu desenvolvimento natural tornaram-se problemas terapêuticos graves. Alguns investigadores acreditam que a evidência disponível não suporta a conclusão que os esteróides causam úlcera. Outros acreditam que apenas os pacientes com artrite reumatóide apresentam maior incidência de úlcera. Foi proposto que os glicocorticóides alteram o mecanismo de defesa da mucosa.

Oftalmológicas: o uso prolongado dos glicocorticóides pode resultar em catarata subcapsular posterior (particularmente em crianças), exoftalmia, ou aumento da pressão intraocular que pode resultar em glaucoma ou pode, ocasionalmente, danificar o nervo óptico e em casos raros, levar à cegueira.

O estabelecimento de infecções secundárias fúngicas ou virais dos olhos pode também ser intensificado.

Bioquímicas: todos os glicocorticóides aumentam a gliconeogênese. A tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina são diminuídas; desde que a função das ilhotas pancreáticas seja normal, o metabolismo dos carboidratos não é visivelmente perturbado. 1/5 dos pacientes tratados com elevadas doses de glicocorticóides desenvolveu diabetes por esteróide.

O tratamento com doses elevadas de corticosteróides pode induzir hipertrigliceridemia acentuada, com plasma leitoso.

($< 1\%$)

Dermatológicas: os efeitos adversos dermatológicos dos corticosteróides incluem retardo da cicatrização das feridas, eritema facial, aumento da sudorese, facilidade em ter hematoma, hirsutismo, erupção acneiforme na face, peito e costas, rubor nas estrias das coxas, nádegas e ombros. Após vários meses de tratamento com doses elevadas, pode ocorrer diminuição da espessura da pele. Manifestações dermatológicas de hipersensibilidade a corticosteróides incluem erupção cutânea e/ ou dermatite alérgica, urticária e angioedema.

Corticosteróides induziram púrpura semelhante à púrpura senil. Esta púrpura normalmente ocorre em superfícies extensoras, no dorso da mão e na parte radial do antebraço.

Neurológicas: os efeitos adversos neurológicos incluíram cefaléia, vertigem, atividade motora aumentada, neuropatia isquêmica, anormalidades no EEG e crises. Doses elevadas podem causar alterações comportamentais e de personalidade, variando de nervosismo, euforia ou alterações no humor a episódios psicóticos que podem incluir tanto estado maníaco quanto depressivo, estado paranóico e psicose tóxica aguda.

Há muito não se acredita que problemas psiquiátricos anteriores predisponham alterações comportamentais durante o tratamento com glicocorticóides. Inversamente, a ausência de uma história de doença psiquiátrica não é garantia contra a ocorrência de psicose durante a terapia hormonal.

Endócrinas: os efeitos endócrinos dos glicocorticóides envolvem variavelmente o eixo hipotalâmico-pituitário adrenal; a paratireóide e tireóide. Existem também efeitos metabólicos, envolvendo principalmente os carboidratos. Pode ocorrer supressão do crescimento nas crianças. A síndrome de Cushing pode resultar de elevação prolongada dos níveis plasmáticos de glicocorticóide.

Em alguns homens, o uso de corticosteróides resultou em aumento ou diminuição da motilidade e do número de espermatozóides. Irregularidades menstruais são comuns.

Ocorre antagonismo entre a paratireóide e hipercorticismismo. O hipoparatiroidismo latente pode não ser mascarado pela administração dos corticosteróides. A retenção de fosfato decorrente de insuficiência renal causada pela insuficiência adrenal pode também provocar manifestações de hipoparatiroidismo.

Gastrintestinais: os efeitos adversos gastrintestinais dos corticosteróides incluem náusea, vômitos, anorexia (que pode resultar em perda de peso), diarreia ou constipação, distensão abdominal e irritação gástrica.

Cardiovascular: a atividade mineralocorticóide de um esteróide pode levar a retenção de sal e água, que pode resultar também em hipertensão. Hipopotassemia pode causar arritmia e parada cardíaca.

Músculo-esqueléticas: osteoporose e fraturas por compressão vertebral podem ocorrer em pacientes de todas as idades. A osteoporose é uma indicação para a suspensão do tratamento.

Miopatia, caracterizada por enfraquecimento da musculatura proximal dos braços, pernas e da sua musculatura pélvica e do ombro associadas, é ocasionalmente relatada em pacientes que estão sob tratamento com doses elevadas de corticosteróides e pode ser causada por relaxantes musculares não-despolarizantes. Isto pode ocorrer logo após o início do tratamento e pode ser suficientemente grave, impedindo os movimentos. Isto é uma indicação para a suspensão do tratamento.

Necrose asséptica avascular dos ossos foi freqüentemente descrita e envolve preferencialmente a cabeça do fêmur e úmero.

Efeitos adversos causados pela interrupção do tratamento: fraqueza muscular, hipotensão, hipoglicemia, cefaléia, náusea, vômitos, cansaço e dores musculares e nas articulações. Fraqueza muscular e rigidez nas articulações podem persistir por um período de 3 a 6 meses após a descontinuação do tratamento. Reações adversas dos corticosteróides são aquelas resultantes da interrupção ou do uso prolongado em altas doses.

As seguintes reações adversas foram relatadas; entretanto, não existe nenhuma informação sobre sua incidência:

Gerais: retardo do crescimento em crianças pelo tratamento a longo prazo com corticosteróides.

Hematológicas: aumento da contagem total de leucócitos, com aumento nos neutrófilos e diminuição nos monócitos, linfócitos e eosinófilos.

Imunológicas: a freqüência e a gravidade das infecções clínicas aumentam durante a terapia com glicocorticóide.

Reações graves ou com risco de vida: supressão do eixo hipotalâmico-pituitário adrenal é uma das consequências de administrações repetidas de glicocorticóides (ver item ADVERTÊNCIAS). Em alguns casos, a insuficiência adrenal aguda após um período de tratamento com glicocorticóides foi fatal.

Neurológicas: epilepsia latente pode ser manifestada pelo tratamento com corticosteróide. Tratamento a longo prazo pode resultar em hipertensão intracraniana benigna.

SUPERDOSE

O tratamento da superdose é sintomático, sendo que a dose deve ser diminuída ou o tratamento com o produto ser interrompido.

ARMAZENAGEM

PREDNISOLON deve ser armazenado em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

MS 1.1300.0282

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira
CRF-SP nº 5854

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413
Suzano – São Paulo
CEP 08613-010
C.N.P.J. 02.685.377/0008-23
Indústria Brasileira
IB 090600D

Atendimento ao Consumidor: 0800-703-0014

www.sanofi-aventis.com.br

Número do lote - Data de fabricação - Vencimento: vide cartucho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

R. J. MARWAH, et al. A pharmacological and clinical comparison of prednisolone and betamethasone in rheumatoid arthritis. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1982 23(4):321-325.

R. W. WEBB. Dose response of patients to oral corticosteroid treatment during exacerbations of asthma. British Medical Journal. abril, 1986 292: 1045-1047.