

## 1. Nome do medicamento

Prednisolone Tablets BP 5 mg

## 2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido contém 5mg de Prednisolona.

Excipientes: Ver secção 6.1.

## 3. Forma farmacêutica

Comprimidos

Comprimidos não revestidos, redondos, brancos, lisos em ambos os lados.

## 4. Informações clínicas

### 4.1 Indicações terapêuticas

***Alergia e anafilaxia:*** asma brônquica, reacções de hipersensibilidade a drogas, doença do soro, edema angioneurótico, anafilaxia.

***Arterite/colagenose:*** arterite de células gigantes/polimialgia reumática, doença mista do tecido conjuntivo, poliarterite nodosa, polimiosite.

***Doenças do sangue:*** anemia hemolítica (auto-imune), leucemia (linfocítica aguda e crônica), linfoma, mieloma múltiplo, púrpura trombocitopênica idiopática.

***Doenças cardiovasculares:*** síndrome pós-infarto do miocárdio, febre reumática com cardite grave.

***Distúrbios endócrinos:*** insuficiência adrenal primária e secundária, hiperplasia adrenal congênita.

**Doenças gastrointestinais:** doença de Crohn, colite ulcerosa, síndrome celíaca persistente (doença celíaca que não responde à privação de glúten), hepatite crónica activa auto-imune, doença multissistémica que afecta o fígado, peritonite biliar.

**Hipercalcemia:** sarcoidose, excesso de vitamina D.

**Infecções (com quimioterapia apropriada):** infestações helmínticas, reacção de Herxheimer, mononucleose infecciosa, tuberculose miliar, orquite por caxumba (adulto), meningite tuberculosa, doença rickettsial.

**Distúrbios musculares:** polimiosite, dermatomiosite.

**Distúrbios neurológicos:** espasmos infantis, síndrome de Shy-Drager, polineuropatia desmielinizante subaguda.

**Doença ocular:** esclerite, uveíte posterior, vasculite retiniana, pseudotumores da órbita, arterite de células gigantes, doença oftálmica maligna de Graves.

**Doenças renais:** nefrite lúpica, nefrite intersticial aguda, glomerulonefrite de alterações mínimas.

**Doenças respiratórias:** pneumonite alérgica, asma, asma ocupacional, aspergilose pulmonar, fibrose pulmonar, alveolite pulmonar, aspiração de corpo estranho, aspiração de conteúdo estomacal, sarcoide pulmonar, doença pulmonar induzida por drogas, síndrome do desconforto respiratório do adulto, crupe espasmódico.

**Doenças reumáticas:** artrite reumatóide, polimialgia reumática, artrite crónica juvenil, lúpus eritematoso sistémico, dermatomiosite, doença mista do tecido conjuntivo.

**Afecções da pele:** pênfigo vulgar, penfigoide bolhoso, lúpus eritematoso sistémico, pioderma gangrenoso.

**Diversos:** sarcoidose, hiperpirexia, doença de Behçets, imunossupressão em transplante de órgãos.

## 4.2 Posologia e modo de administração

A dosagem inicial de Prednisolone Tablets BP 5 mg pode variar de 5mg a 60mg diários, dependendo do distúrbio a ser tratado. A dosagem diária dividida é geralmente usada.

As seguintes diretrizes terapêuticas devem ser mantidas em mente para todas as terapias com corticosteroides:

Os corticosteróides são tratamento sintomático paliativo em virtude de seus efeitos anti-inflamatórios; eles nunca são curativos.

A dose individual adequada deve ser determinada por tentativa e erro e deve ser reavaliada regularmente de acordo com a actividade da doença.

À medida que a terapia com corticosteroides se torna prolongada e a dose é aumentada, a incidência de efeitos colaterais incapacitantes aumenta.

Em geral, a dosagem inicial deve ser mantida ou ajustada até que a resposta prevista seja observada. A dose deve ser gradualmente reduzida até ser atingida a dose mais baixa que irá manter uma resposta clínica adequada. A utilização da dose eficaz mais baixa também pode minimizar os efeitos secundários (ver Secção 4.4 'Advertências e precauções especiais de utilização').

Em pacientes que receberam mais do que a dose fisiológica de corticosteroides sistêmicos (aproximadamente 7,5 mg de prednisolona ou equivalente) por mais de 3 semanas, a retirada não deve ser abrupta. A forma como a redução da dose deve ser realizada depende em grande parte da probabilidade de recidiva da doença à medida que a dose de corticosteroides sistêmicos é reduzida. A avaliação clínica da atividade da doença pode ser necessária durante a retirada. Se for improvável que a doença recaia com a retirada de corticosteroides sistêmicos, mas houver incerteza sobre a supressão do hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), a dose de corticosteroide pode ser reduzida

rapidamente para doses fisiológicas. Uma vez atingida uma dose diária equivalente a 7,5mg de prednisolona, a redução da dose deve ser mais lenta para permitir a recuperação do eixo HPA.

A interrupção abrupta do tratamento com corticosteroides sistêmicos, que continuou por até 3 semanas, é apropriada se for considerada improvável a recidiva da doença. É improvável que a retirada abrupta de doses de até 40 mg diários de prednisolona, ou equivalente por 3 semanas, leve à supressão do eixo HPA clinicamente relevante, na maioria dos pacientes. Nos seguintes grupos de pacientes, a retirada gradual da terapia com corticosteroides sistêmicos deve ser considerada mesmo após cursos com duração de 3 semanas ou menos:

- pacientes que tiveram ciclos repetidos de corticosteroides sistêmicos, principalmente se tomados por mais de 3 semanas.
- quando um curso de curta duração foi prescrito dentro de um ano após a interrupção da terapia de longo prazo (meses ou anos).
- pacientes que podem ter outras razões para insuficiência adrenocortical além da terapia com corticosteroides exógenos.
- pacientes recebendo doses de corticosteroide sistêmico superiores a 40mg diários de prednisolona (ou equivalente).
- pacientes que tomam doses repetidamente à noite.

(Consulte a secção 4.4 'Advertências e precauções especiais de uso' e a secção 4.8 'Efeitos indesejáveis')

Durante a terapia prolongada, pode ser necessário aumentar temporariamente a dosagem durante períodos de estresse ou durante exacerbações da doença (ver secção 4.4 'Advertências e precauções especiais de uso')

Se não houver resposta clínica satisfatória aos comprimidos gastrorresistentes, o medicamento deve ser descontinuado gradualmente e o paciente transferido para terapia alternativa.

Regime de dosagem intermitente uma dose única de comprimidos de Prednisolone Tablets BP 5 mg pela manhã em dias alternados ou em intervalos mais longos é uma terapia aceitável para alguns pacientes. Quando este regime é prático, o grau de supressão pituitária-adrenal pode ser minimizado.

Diretrizes de dosagem específicas As seguintes recomendações para alguns distúrbios responsivos a corticosteroides são apenas para orientação. A doença aguda ou grave pode requerer terapia inicial com altas doses com redução para a menor dose de manutenção efectiva o mais rápido possível. As reduções de dosagem não devem exceder 5-7,5 mg por dia durante o tratamento crônico.

Doenças alérgicas e da pele Doses iniciais de 5-15mg por dia são geralmente adequadas.

Colagenose As doses iniciais de 20-30mg diários são frequentemente eficazes. Aqueles com sintomas mais graves podem exigir doses mais altas.

Artrite reumatóide a dose inicial habitual é de 10-15 mg por dia. Recomenda-se a menor dose diária de manutenção compatível com alívio sintomático tolerável.

Doenças do sangue e linfoma uma dose diária inicial de 15-60mg é frequentemente necessária com redução após uma resposta clínica ou hematológica adequada. Doses mais altas podem ser necessárias para induzir a remissão na leucemia aguda.

### **Populações especiais**

**Utilização em idosos** o tratamento de doentes idosos, particularmente se for prolongado, deve ser planeado tendo em conta as consequências mais graves dos

efeitos secundários frequentes dos corticosteroides na velhice (ver também “Advertências e precauções especiais de utilização”).

**Uso em crianças:** Embora frações apropriadas da dose real possam ser usadas, a dosagem geralmente será determinada pela resposta clínica como em adultos (ver também secção 4.4 'Advertências e precauções especiais de uso' e secção 4.8 'Efeitos indesejáveis'). A dosagem em dias alternados é preferível sempre que possível.

### **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade à prednisolona ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1 Lista de Excipientes).
- Infecções sistêmicas, a menos que seja empregada terapia anti-infecciosa específica.
- Herpes simples ocular devido a possível perfuração.
- Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de uso**

Os doentes/ou prestadores de cuidados devem ser avisados de que podem ocorrer reacções adversas psiquiátricas potencialmente graves com esteroides sistémicos (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis). Os sintomas geralmente surgem dentro de alguns dias ou semanas após o início do tratamento. Os riscos podem ser mais elevados com doses elevadas/exposição sistémica (ver também secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação), embora os níveis de dose não permitam prever o início, tipo, gravidade ou duração das reacções. A maioria das reacções se recupera após a redução da dose ou retirada, embora o tratamento específico possa ser necessário. Os doentes/cuidadores devem ser encorajados a procurar aconselhamento médico se surgirem sintomas psicológicos preocupantes, especialmente se houver suspeita de

humor deprimido ou ideias de suicídio. Os pacientes/cuidadores também devem estar alertas para possíveis distúrbios psiquiátricos que podem ocorrer durante ou imediatamente após a redução da dose/retirada de esteroides sistêmicos, embora tais reacções tenham sido relatadas com pouca frequência.

É necessário cuidado especial ao considerar o uso de corticosteróides sistêmicos em pacientes com história prévia ou existente de distúrbios afectivos graves em si ou em seus parentes de primeiro grau. Estes incluem doença depressiva ou maníaco-depressiva e psicose esteróide anterior.

***Tumorigenicidade:*** os efeitos indutores de tumor directos dos glicocorticóides não são conhecidos, mas o risco particular de que doenças malignas em pacientes submetidos a imunossupressão com estes ou outros medicamentos se espalhem mais rapidamente é um problema bem reconhecido (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

A calcifilaxia pode ocorrer muito raramente durante o tratamento com corticosteroides (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis). Embora a calcifilaxia seja mais comumente observada em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal, também foi relatada em pacientes em uso de corticosteróides que apresentam comprometimento renal mínimo ou nenhum e níveis normais de cálcio, fosfato e paratormônio. Os doentes/cuidadores devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico se os sintomas se desenvolverem.

É necessário cautela quando corticosteroides orais, incluindo Prednisolone Tablets BP 5 mg, são prescritos em pacientes com as seguintes condições, e é necessário monitoramento frequente do paciente.

- ***Tuberculose:*** Aqueles com história prévia ou alterações radiográficas características de tuberculose. O surgimento de tuberculose activa pode, no entanto, ser prevenido pelo uso profilático da terapia antituberculose.
- ***Doença inflamatória intestinal:*** Os sintomas voltaram a ocorrer em um paciente com doença de Crohn ao mudar de comprimidos de prednisolona convencionais para com revestimento entérico. Esta não foi uma ocorrência isolada na unidade do autor, e foi defendido que apenas comprimidos de prednisolona com revestimento não entérico devem ser usados na doença de Crohn, e que a forma com revestimento entérico deve ser usada com cautela em qualquer condição caracterizada por diarreia ou rápida tempo de trânsito.
- Hipertensão.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Insuficiência hepática.
- Doença hepática: Em pacientes com hepatite aguda e activa, a ligação proteica dos glicocorticóides será reduzida e as concentrações máximas de glicocorticóides administrados aumentadas. A eliminação da prednisolona também será prejudicada. Há um efeito aumentado dos corticosteróides em pacientes com cirrose.
- *Diabetes mellitus* ou naqueles com história familiar de diabetes.
- Osteoporose: Isto é de especial importância em mulheres pós-menopáusicas que estão em risco particular.
- As necessidades de corticosteróides podem ser reduzidas em mulheres na menopausa e pós-menopausa.
- Pacientes com histórico de distúrbios afectivos graves e particularmente aqueles com histórico anterior de psicoses induzidas por esteróides.
- Além disso, a instabilidade emocional existente ou tendências psicóticas podem ser agravadas por corticosteroides, incluindo prednisolona.
- Epilepsia e/ou distúrbios convulsivos
- Miopatia esteróide anterior.

- Os glicocorticóides devem ser usados com cautela em pacientes com miastenia gravis recebendo terapia anticolinesterase.
- Como a cortisona raramente aumenta a coagulabilidade do sangue e precipita trombose intravascular, tromboembolismo e tromboflebite, os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes com distúrbios tromboembólicos.
- **Distrofia muscular de Duchenne:** rhabdomiólise transitória e mioglobinúria podem ocorrer após actividade física extenuante. Não se sabe se isso se deve à própria prednisolona ou ao aumento da actividade física.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados usando a menor dose eficaz pelo período mínimo e administrando a necessidade diária como uma única dose matinal em dias alternados. É necessária uma revisão frequente do doente para titular a dose de forma adequada em relação à actividade da doença (ver secção 4.2 'Posologia e modo de administração').

**Na Insuficiência Adrenocortical** doses farmacológicas de corticosteroides administradas por períodos prolongados podem resultar em supressão hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (insuficiência adrenocortical secundária). O grau e a duração da insuficiência adrenocortical produzida são variáveis entre os pacientes e dependem da dose, frequência, tempo de administração e duração da terapia com glicocorticóides.

Além disso, pode ocorrer insuficiência adrenal aguda levando a um desfecho fatal se os glicocorticóides forem retirados abruptamente. A insuficiência adrenocortical secundária induzida por drogas pode, portanto, ser minimizada pela redução gradual da dosagem. Esse tipo de insuficiência relativa pode persistir por meses após a descontinuação da terapia; portanto, em qualquer situação de estresse que ocorra nesse período, a terapia hormonal deve ser reinstituída. Uma vez que a secreção de mineralocorticoides pode ser prejudicada, sal e/ou um mineralocorticoide devem ser administrados concomitantemente. Durante a terapia prolongada, qualquer doença intercorrente,

trauma ou procedimento cirúrgico exigirá um aumento temporário da dosagem; se os corticosteróides foram interrompidos após terapia prolongada, eles podem precisar ser reintroduzidos temporariamente.

Os pacientes devem portar cartões de “tratamento com esteróides” que fornecem orientações claras sobre as precauções a serem tomadas para minimizar o risco e que fornecem detalhes sobre o prescritor, medicamento, dosagem e duração do tratamento.

***Efeitos anti-inflamatórios/imunossupressores e infecção:*** A supressão da resposta inflamatória e da função imune aumenta a susceptibilidade a infecções e sua gravidade. A apresentação clínica muitas vezes pode ser atípica e infecções graves, como septicemia e tuberculose, podem ser mascaradas e podem atingir um estágio avançado antes de serem reconhecidas quando os corticosteroides, incluindo a prednisolona, são usados. Os efeitos imunossupressores dos glicocorticóides podem resultar na activação de infecção latente ou exacerbação de infecções intercorrentes.

***Varicela:*** A varicela é particularmente preocupante, uma vez que esta doença normalmente menor pode ser fatal em pacientes imunossuprimidos. Pacientes (ou pais de crianças) sem história definida de varicela devem ser aconselhados a evitar contato pessoal próximo com varicela ou herpes zoster e, se expostos, devem procurar atendimento médico urgente. A imunização passiva com imunoglobulina contra varicela-zoster (VZIG) é necessária para pacientes expostos não imunes que estejam recebendo corticosteroides sistêmicos ou que os tenham usado nos 3 meses anteriores; isso deve ser administrado dentro de 10 dias após a exposição à varicela. Se o diagnóstico de varicela for confirmado, a doença exige cuidados especializados e tratamento urgente. Os corticosteroides não devem ser interrompidos e a dose pode precisar ser aumentada.

**Sarampo:** Os pacientes devem ser aconselhados a tomar cuidado especial para evitar a exposição ao sarampo e a procurar assistência médica imediata se ocorrer exposição. A profilaxia com imunoglobulina normal intramuscular pode ser necessária.

**Administração de vacinas vivas:** As vacinas vivas não devem ser administradas a indivíduos em uso de altas doses de corticosteróides, devido ao comprometimento da resposta imune. As vacinas vivas devem ser adiadas até pelo menos 3 meses após a interrupção da terapia com corticosteroides. (Ver também a secção 4.5 'Interações medicamentosas e outras formas de interação').

**Efeitos oculares** O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior e catarata nuclear (particularmente em crianças), exoftalmia ou aumento da pressão intraocular, o que pode resultar em glaucoma com possível dano aos nervos ópticos. O estabelecimento de infecções fúngicas e virais secundárias do olho também pode ser aumentado em pacientes que recebem glicocorticóides.

Os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes com *herpes simplex* ocular devido à possível perfuração.

O tratamento sistêmico com glicocorticóides pode causar exacerbação grave do descolamento exsudativo bolhoso da retina e perda visual duradoura em alguns pacientes com coriorretinopatia serosa central idiopática (ver secção 4.8 'Efeitos indesejáveis').

**Doença de Cushing:** Como os glicocorticóides podem produzir ou agravar a síndrome de Cushing, os glicocorticóides devem ser evitados em pacientes com doença de Cushing

Há um efeito aumentado dos corticosteróides em pacientes com hipotireoidismo.

Desordens psíquicas podem aparecer quando corticosteroides, incluindo prednisolona, são usados, variando de euforia, insônia, alterações de humor, alterações de personalidade e depressão grave, a manifestações psicóticas francas (ver Seção 4.8 “Efeitos indesejáveis”).

***Pressão intracraniana aumentada:*** A pressão intracraniana aumentada com papiledema (pseudotumor cerebral) associada ao tratamento com corticosteroides foi relatada em crianças e adultos. O início ocorre geralmente após a suspensão do tratamento (ver secção 4.8 'Efeitos indesejáveis').

### ***Crise renal esclerodermia***

É necessária precaução em doentes com esclerose sistémica devido ao aumento da incidência de crise renal esclerodérmica (possivelmente fatal) com hipertensão e diminuição do débito urinário observado com uma dose diária de 15 mg ou mais de prednisolona. A pressão arterial e a função renal (s-creatinina) devem, portanto, ser verificadas rotineiramente. Quando há suspeita de crise renal, a pressão arterial deve ser cuidadosamente controlada.

***Uso em idosos:*** O tratamento de pacientes idosos, principalmente se de longo prazo, deve ser planejado tendo em mente as consequências mais graves dos efeitos colaterais comuns dos corticosteroides na velhice, especialmente osteoporose, diabetes, hipertensão, hipocalcemia, susceptibilidade a infecções e afinamento da pele. É necessária uma supervisão clínica rigorosa para evitar reacções potencialmente fatais.

### **População pediátrica**

Os corticosteróides causam retardo de crescimento na infância, infância e adolescência, que pode ser irreversível e, portanto, a administração de doses farmacológicas em longo prazo deve ser evitada. Se a terapia prolongada for necessária, o tratamento deve ser limitado à supressão mínima do eixo hipotálamo-hipófise adrenal e retardo de crescimento. O crescimento e o desenvolvimento de bebês e crianças devem ser monitorados de perto. O tratamento deve ser administrado sempre que possível em dose única em dias alternados.

Os pacientes devem portar cartões de “tratamento com esteróides” que fornecem orientações claras sobre as precauções a serem tomadas para minimizar o risco e que fornecem detalhes sobre o prescritor, medicamento, dosagem e duração do tratamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Vacinas	As vacinas vivas não devem ser administradas a indivíduos com resposta imune prejudicada. A resposta de anticorpos a outras vacinas pode ser diminuída.
Antiácidos	A absorção de prednisolona pode ser reduzida por grandes doses de alguns antiácidos, como trissilicato de magnésio ou hidróxido de alumínio.
Antibacterianos	As rifamicinas aceleram o metabolismo dos corticosteróides e, portanto, podem reduzir seu efeito. A eritromicina inibe o metabolismo da metilprednisolona e possivelmente de outros corticosteróides. A prednisolona pode diminuir os níveis plasmáticos de isoniazida. Quando for observada uma resposta reduzida durante o uso concomitante, pode ser necessário o ajuste da dose de isoniazida.
Anticoagulantes	A resposta aos anticoagulantes pode ser reduzida ou, menos frequentemente, aumentada pelos corticosteróides. É necessária uma monitorização cuidadosa do INR ou do tempo de protrombina para evitar hemorragias espontâneas.
Agentes antidiabéticos	Os glicocorticóides podem aumentar os níveis de glicose no sangue. Pacientes com diabetes mellitus recebendo insulina concomitante e/ou agentes hipoglicemiantes orais podem necessitar de ajustes de dose dessa terapia.
Antiepilépticos	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona aceleram o metabolismo dos corticosteróides e podem reduzir seu efeito.
Antifúngicos	O risco de hipocalcemia pode ser aumentado com anfotericina, portanto, o uso concomitante com corticosteróides deve ser evitado, a menos que corticosteróides sejam necessários para controlar as reações; O cetoconazol inibe o metabolismo da metilprednisolona e possivelmente de outros corticosteróides.

Antimuscarínicos (Anticolinérgicos)	A prednisolona demonstrou ter actividade antimuscarínica. Se usado em combinação com outro medicamento antimuscarínico, pode causar comprometimento da memória e atenção em idosos.
Antitireoidianos	A depuração da prednisolona aumentou com o uso de carbimazol e tiamazol.
Glicosídeos cardíacos	Aumento da toxicidade se ocorrer hipocalcemia com corticosteroides.
Ciclosporina	A administração concomitante de prednisolona e ciclosporina pode resultar em diminuição da depuração plasmática da prednisolona (ou seja, aumento da concentração plasmática de prednisolona). A necessidade de ajuste de dose apropriado deve ser considerada quando esses medicamentos são administrados concomitantemente.
Citotóxicos	Aumento do risco de toxicidade hematológica com metotrexato.
Indutores de enzimas microssomais hepáticas	Medicamentos que induzem a enzima hepática citocromo P-450 (CYP) isoenzima 3A4, como fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, primidona e aminoglutetimida, podem reduzir a eficácia terapêutica dos corticosteroides aumentando a taxa de metabolismo. A falta de resposta esperada pode ser observada e a dosagem de Prednisolone Tablets BP 5 mg pode precisar ser aumentada.
Inibidores de enzimas microssomais hepáticas	Medicamentos que inibem a enzima hepática citocromo P-450 (CYP) isoenzima 3A4 (por exemplo, cetoconazol, troleandomicina) podem diminuir a depuração de glicocorticóides. As dosagens de glicocorticóides administradas em combinação com esses medicamentos podem precisar ser reduzidas para evitar potenciais efeitos adversos.
Contraceptivos hormonais	Os contraceptivos orais aumentaram as concentrações de prednisolona em 131%.  Pode aumentar a AUC e reduzir a depuração em contraceptivos orais contendo etinilestradiol, mestranol, desogestrel, levonorgestrel, norgestrel ou noretisterona.
Imunossupressores	Tumorigenicidade: os efeitos indutores de tumor directos dos glicocorticóides não são conhecidos, mas o risco particular de que doenças malignas em pacientes submetidos a imunossupressão com esses ou outros medicamentos se espalhem mais rapidamente é um problema bem reconhecido.
Alcaçuz	A glicirrizina pode retardar a depuração da prednisolona
Mifepristona	O efeito dos corticosteróides pode ser reduzido por 3-4 dias após a mifepristona
Anti-inflamatórios não esteróides	A administração concomitante de drogas ulcerogênicas como a indometacina durante a terapia com corticosteroides pode aumentar o risco de ulceração GI. A aspirina deve ser usada com cautela em conjunto com glicocorticóides em pacientes com hipoprotrombinemia. Embora a terapia concomitante com salicilato e corticosteroides não pareça aumentar a incidência ou gravidade da ulceração GI, a possibilidade desse efeito deve ser considerada.  As concentrações séricas de salicilato podem diminuir quando os corticosteroides são administrados concomitantemente. A depuração renal de salicilatos é aumentada por corticosteroides e a retirada de esteroides pode resultar em intoxicação por salicilatos. Salicilatos e corticosteroides devem ser usados concomitantemente com cautela. Os pacientes que recebem ambos os medicamentos devem ser observados atentamente quanto aos efeitos adversos de qualquer um dos medicamentos.
Estrógenos	Os estrogênios podem potencializar os efeitos dos glicocorticóides e ajustes de dosagem podem ser necessários se os estrogênios forem adicionados ou retirados de um regime de dosagem estável.

Inibidores de protease	O ritonavir possivelmente aumenta as concentrações plasmáticas de prednisolona e outros corticosteroides pela redução da depuração da prednisolona através da inibição da isoenzima P450 CYP3A4.
Outro	Os efeitos desejados dos hipoglicemiantes (incluindo insulina), anti-hipertensivos e diuréticos são antagonizados pelos corticosteróides; e o efeito hipocalêmico da acetazolamida, diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, carbenoxolona e teofilina são aumentados.
Somatropina	O efeito promotor do crescimento pode ser inibido.
Simpaticomiméticos	Aumento do risco de hipocalemia se altas doses de corticosteroides forem administradas com altas doses de bambuterol, fenoterol, formoterol, ritodrina, salbutamol, salmeterol e terbutalina

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

**Uso na gravidez:** A capacidade dos corticosteroides de atravessar a placenta varia entre os medicamentos individuais, no entanto, 88% da prednisolona é inativada ao atravessar a placenta. A administração de corticosteróides a animais prenhes pode causar anormalidades no desenvolvimento fetal, incluindo fenda palatina, retardo do crescimento intra-uterino e efeitos no crescimento e desenvolvimento do cérebro. Não há evidências de que os corticosteroides resultem em aumento da incidência de anormalidades congênitas, como fenda palatina/lábio no homem. No entanto, quando administrados por períodos prolongados ou repetidamente durante a gravidez, os corticosteroides podem aumentar o risco de retardo do crescimento intrauterino. O hipoadrenalismo pode, em teoria, ocorrer no recém-nascido após exposição pré-natal a corticosteróides, mas geralmente se resolve espontaneamente após o nascimento e raramente é clinicamente importante. Cataratas foram observadas em bebês nascidos de mães tratadas com prednisolona de longo prazo durante a gravidez. Tal como acontece com todos os medicamentos, os corticosteróides só devem ser prescritos quando os benefícios para a mãe e para a criança superam os riscos. No entanto, quando os corticosteróides são essenciais, as pacientes com gestações normais podem ser tratadas como se estivessem no estado não grávido.

Pacientes com pré-eclâmpsia ou retenção de líquidos requerem monitoramento cuidadoso.

Uso na lactação Os corticosteróides são excretados em pequenas quantidades no leite materno. Os corticosteróides distribuídos no leite materno podem suprimir o crescimento e interferir na produção endógena de glicocorticóides em lactentes. Uma vez que estudos reprodutivos adequados não foram realizados em humanos com glicocorticóides, esses medicamentos devem ser administrados a mães que amamentam apenas se os benefícios da terapia forem considerados superiores aos riscos potenciais para o bebê.

A concentração do esteróide no leite pode estar entre 5 e 25% daquelas no soro e as duas aproximadamente paralelas uma à outra após uma dose oral.

Não há relatos de toxicidade neonatal após exposição a corticosteroides durante a lactação, entretanto, se forem prescritas doses maternas >40mg/dia de prednisolona, o lactente deve ser monitorado quanto à supressão adrenal.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O efeito de Prednisolone Tablets BP 5 mg sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas não foi avaliado. Não há evidências que sugiram que a prednisolona possa afetar essas habilidades.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Uma ampla gama de reacções psiquiátricas, incluindo distúrbios afectivos (como humor irritável, eufórico, deprimido e lábil e pensamentos suicidas), reacções psicóticas (incluindo mania, delírios, alucinações e agravamento da esquizofrenia), distúrbios comportamentais, irritabilidade, ansiedade, sono distúrbios e disfunção cognitiva incluindo confusão e amnésia foram relatados. As reacções são comuns e podem ocorrer tanto em adultos quanto em crianças. Em adultos, a frequência de reacções graves foi estimada em 5-6%. Efeitos psicológicos foram relatados na retirada de corticosteróides; a frequência é desconhecida.

A incidência de efeitos indesejáveis previsíveis, incluindo supressão hipotálamo-hipofisária, correlaciona-se com a potência relativa do medicamento, dosagem, tempo de administração e duração do tratamento (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de uso”).

Os efeitos indesejáveis são listados pelas Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA.

A avaliação dos efeitos indesejáveis é baseada nos seguintes grupos de frequência:

Muito comum:  $\geq 1/10$

Comum:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Incomum:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raro:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Muito raro:  $< 1/10.000$

Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeito Indesejável</b>
Infecções e Infestações	Não conhecido	Aumenta a susceptibilidade e gravidade de infecções <sup>1</sup> , infecções oportunistas, recorrência de tuberculose latente <sup>2</sup> , candidíase esofágica.
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Não conhecido	Leucocitose.
Distúrbios do sistema imunológico	Não conhecido	Hipersensibilidade incluindo anafilaxia, crise renal de esclerodermia <sup>10</sup> .
Distúrbios endócrinos	Não conhecido	Supressão do eixo hipotálamo-hipófise adrenal <sup>3</sup> , fácies cushingóide, tolerância diminuída aos carboidratos com necessidade aumentada de terapia antidiabética, manifestação de <i>diabetes mellitus</i> latente.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Não conhecido	Retenção de sódio e água, alcalose hipocalêmica, perda de potássio, balanço negativo de nitrogênio e cálcio, intolerância à glicose e catabolismo proteico. Aumenta a concentração de colesterol de lipoproteína de alta e baixa densidade no sangue. Aumento do apetite <sup>4</sup> . Ganho de peso, obesidade, hiperglicemia, dislipidemia.
	Muito raro	Calcifilaxia <sup>5</sup>
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Irritabilidade, humor deprimido e lábil, pensamentos suicidas, reações psicóticas, mania, delírios, alucinações e agravamento da esquizofrenia. distúrbios comportamentais, irritabilidade, ansiedade, distúrbios do sono e disfunção cognitiva, incluindo confusão e amnésia.
	Não conhecido	Euforia, dependência psicológica, depressão.
Distúrbios do sistema nervoso	Não conhecido	Depressão, insônia, tontura, dor de cabeça, vertigem. Aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) <sup>6</sup> . Agravamento da epilepsia, lipomatose epidural. acidente vascular cerebral vertebrobasilar <sup>7</sup>
Distúrbios oculares	Não conhecido	Glaucoma, papiledema, catarata subcapsular posterior, catarata nuclear (particularmente em crianças), exoftalmia, afinamento da córnea ou esclera, exacerbação de doença viral ou fúngica oftálmica Exacerbação grave de descolamento de retina exsudativo bolhoso; perda visual duradoura em alguns pacientes com coriorretinopatia serosa central idiopática <sup>8</sup> .
Distúrbios do ouvido e labirinto	Não conhecido	Vertigem.
Distúrbios cardíacos	Não conhecido	Insuficiência cardíaca congestiva em pacientes susceptíveis, hipertensão, aumento do risco de insuficiência cardíaca. Aumento do risco de doença cardiovascular, incluindo infarto do miocárdio <sup>9</sup> .

Distúrbios vasculares	Não conhecido	Tromboembolismo.
Problemas gastrointestinais	Não conhecido	Dispepsia, náuseas, ulceração péptica com perfuração e hemorragia, distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, ulceração esofágica, pancreatite aguda.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Não conhecido	Hirsutismo, atrofia da pele, hematomas, estrias, telangiectasia, acne, aumento da sudorese, prurido, erupção cutânea, urticária.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Não conhecido	Miopatia proximal, osteoporose, fraturas vertebrais e de ossos longos, osteonecrose avascular, ruptura de tendões, tendinopatias (particularmente dos tendões de Aquiles e patelar), mialgia, supressão do crescimento na infância, infância e adolescência.
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Não conhecido	Irregularidade menstrual, amenorreia.
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Não conhecido	Fadiga, mal-estar, cicatrização prejudicada
Investigações	Não conhecido	O aumento da pressão intra-ocular pode suprimir as reacções aos testes cutâneos.

1. com supressão dos sintomas e sinais clínicos.
2. consulte a secção 4.4 'Advertências e precauções especiais de uso'.
3. particularmente em momentos de estresse, como em traumas, cirurgias ou doenças.
4. o que pode resultar em ganho de peso
5. consulte a secção 4.4 'Advertências e precauções especiais de uso'.
6. geralmente após a retirada do tratamento
7. A exacerbação da arterite de células gigantes, com sinais clínicos de evolução do AVC, foi atribuída à prednisolona.
8. consulte a secção 4.4 'Advertências e precauções especiais de uso'
9. com terapia de alta dose
10. Entre as diferentes subpopulações, a ocorrência de crise renal de esclerodermia varia. O maior risco foi relatado em pacientes com esclerose sistêmica difusa. O menor risco foi relatado em pacientes com esclerose sistêmica limitada (2%) e esclerose sistêmica de início juvenil (1%).

**Sintomas de abstinência:** Uma redução muito rápida da dose de corticosteroides após tratamento prolongado pode levar a insuficiência adrenal aguda, hipotensão e morte (ver secção 4.4 'Advertências e precauções especiais de uso' e secção 4.2 'Posologia e modo de administração'). Uma “síndrome de abstinência” de esteroides aparentemente não relacionada à insuficiência adrenocortical também pode ocorrer após a descontinuação abrupta de glicocorticoides. Esta síndrome inclui sintomas como: anorexia, náuseas, vômitos, letargia, dor de cabeça, febre, dor nas articulações, descamação, mialgia, artralgia, rinite, conjuntivite, nódulos cutâneos dolorosos e pruriginosos, perda de peso e/ou hipotensão. Acredita-se que esses efeitos sejam devidos à mudança repentina na concentração de glicocorticóides e não aos baixos níveis de corticosteróides. Efeitos psicológicos foram relatados com a retirada de corticosteroides.

#### **Notificação de suspeitas de reacções adversas**

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do Yellow Card Scheme, Website: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).

#### **4.9 Sobredosagem**

Relatos de toxicidade aguda e/ou morte após superdosagem de glicocorticóides são raros. Nenhum antídoto específico está disponível; o tratamento é de suporte e sintomático. Os eletrólitos séricos devem ser monitorados.

Altas doses sistêmicas de corticosteróides causadas pelo uso crônico têm sido associadas a efeitos adversos como distúrbios neuropsiquiátricos (psicose, depressão, alucinações), arritmias cardíacas e síndrome de Cushing.

## **5. Propriedades farmacológicas**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Corticosteroides para uso sistêmico.

Código ATC: **H02AB06**

Os glicocorticóides naturais (hidrocortisona e cortisona), que também possuem propriedades de retenção de sal, são usados como terapia de reposição em estados de deficiência adrenocortical. Seus análogos sintéticos são usados principalmente por seus potentes efeitos anti-inflamatórios em distúrbios de muitos sistemas orgânicos.

Os glicocorticóides causam efeitos metabólicos profundos e variados. Além disso, eles modificam as respostas imunes do corpo a diversos estímulos.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A prednisolona é rápida e aparentemente quase completamente absorvida após administração oral; atinge as concentrações plasmáticas máximas após 1-3 horas. No entanto, existe uma grande variação inter-sujeitos sugerindo absorção prejudicada em alguns indivíduos. A meia-vida plasmática é de cerca de 3 horas em adultos e um pouco menor em crianças. Sua absorção inicial, mas não sua biodisponibilidade geral, é afectada pelos alimentos. A prednisolona tem meia-vida biológica de várias horas, tornando-a adequada para regimes de administração em dias alternados.

Embora os níveis plasmáticos máximos de prednisolona sejam um pouco mais baixos após a administração de Prednisolone Tablets BP 5 mg e a absorção seja retardada, a absorção total e a biodisponibilidade são as mesmas que após a prednisolona simples. A prednisolona apresenta farmacocinética dependente da dose, com um aumento na dose levando a um aumento no volume de distribuição e na depuração plasmática. O grau de ligação às proteínas plasmáticas determina a distribuição e depuração do

fármaco livre e farmacologicamente activo. Doses reduzidas são necessárias em pacientes com hipoalbuminemia.

A prednisolona é metabolizada principalmente no fígado em um composto biologicamente inactivo. A doença hepática prolonga a meia-vida da prednisolona e, se o paciente tiver hipoalbuminemia, também aumenta a proporção do fármaco não ligado e pode, assim, aumentar os efeitos adversos.

A prednisolona é excretada na urina como metabólitos livres e conjugados, juntamente com pequenas quantidades de prednisolona inalterada.

Foram descritas diferenças significativas na farmacocinética da prednisolona entre mulheres na menopausa. As mulheres pós-menopáusicas apresentaram redução da depuração não ligada (30%), redução da depuração total e aumento da meia-vida da prednisolona.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não aplicável.

## **6. Informações farmacêuticas**

### **6.1 Lista de excipientes**

Amido de Milho BP

Lactose Monohidratada BP

Amido de Milho BP (Para compensar LOD)

Amido de Milho BP [Para preparação da pasta]

Sílica Coloidal Anidra BP

Estearato de Magnésio BP

Talco Purificado BP

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Lauril Sulfato de Sódio BP

## **6.2. Incompatibilidades**

Não aplicável

## **6.3. Prazo de validade**

36 meses

## **6.4. Precauções especiais de conservação**

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade

Mantenha fora do alcance das crianças

## **6.5. Natureza e conteúdo de recipiente**

Os comprimidos de Prednisolona 5 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 comprimidos e em blisters de 10 comprimidos, embalados numa caixinha contendo 10 blisters.

## **6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

## **7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado**

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

### **Fabricado por:**

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

## **8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado**

4578

**9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado**

29 de Agosto de 2016

**10. Data da revisão do texto**