

fosfato sódico de prednisolona

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

3 mg/ml - Solução Oral

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 frasco com 60 ml + pipeta dosadora
Embalagens contendo 1 frasco com 120 ml + pipeta dosadora

COMPOSIÇÃO

Cada ml de solução oral contém:
fosfato sódico de prednisolona
(equivalente a 3,00 mg de prednisolona)4,02 mg
Excipientes: aroma de cereja silvestre, ciclamato de sódio, edetato dissódico diidratado, fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, fosfato de sódio monobásico monohidratado, metilparabeno, sacarina sódica diidratada, sorbitol e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

O fosfato sódico de prednisolona é um medicamento com atividade predominantemente glicocorticóide, tendo ação imunorreguladora, antiinflamatória e de reposição desse hormônio.

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização. Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde. Verifique se o produto está lacrado e em boas condições de armazenamento.

Gravidez e lactação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. O uso de prednisolona na gravidez, lactação ou em mulheres com potencial de engravidar, requer que os benefícios da medicação justifiquem o risco potencial para a mãe e seu filho.

Lactação: o fosfato sódico de prednisolona é excretado no leite materno em baixos níveis, portanto, medidas de cautela devem ser tomadas. Crianças nascidas de mães que receberam corticosteróides durante a gravidez, devem ser cuidadosamente observadas.

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

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Informe seu médico imediatamente se você apresentar qualquer um destes sintomas: dor nos ossos, tontura, batimento cardíaco acelerado, febre, calafrios ou dor de garganta, dor de cabeça, problema na vista, dor ou inchaço nos olhos, fraqueza, câibra ou dor muscular, formigamento nas mãos, braços, pernas ou pés, manchas rosas, vermelhas ou roxas na sua pele, ganho rápido de peso, tremores, dor forte no estômago, náusea, vômito, fezes pretas ou vermelhas, falta de ar, pensamentos, sentimentos ou comportamentos não usuais.

Se apresentar estes sintomas menos graves, informe seu médico: alterações no período menstrual, ganho de peso ao redor do pescoço, na parte superior das costas, seios, rosto ou cintura, aumento do apetite, aumento do crescimento de pêlos, aumento do suor, alterações de humor ou problemas para dormir, rosto inchado ou redondo.

Se apresentar outros sintomas que você ache que são causados por este medicamento, informe seu médico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias

Pergunte ao seu médico antes de utilizar qualquer outro medicamento, incluindo medicamentos sem prescrição médica, vitaminas ou fitoterápicos.

Garanta que seu médico saiba se você também está utilizando fenobarbital, fenitoína, efedrina (inclusive anorexígenos), rifampicina, ciclosporina, anfotericina B, digoxina, estrógeno (inclusive anticoncepcionais) ou cetoconazol.

Informe seu médico se você também está utilizando um "afinador de sangue" tal como varfarina, medicamentos para dor ou artrite (antiinflamatório não-esteróide como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno), diurético (hidroclorotiazida), medicamentos para diabetes mellitus (insulina, gliclazida, metformina) ou medicação para miastenia gravis (pireostigmina).

Informe seu médico antes de tomar qualquer vacina enquanto estiver recebendo esta medicação.

Contra-indicações e precauções

O fosfato sódico de prednisolona não deve ser utilizado quando há alergia ao fosfato sódico de prednisolona ou a qualquer outro componente do medicamento ou nas infecções fúngicas sistêmicas.

É muito importante que você informe seu médico dos problemas de saúde que você tem ou teve.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Este medicamento pode causar problemas nos ossos, como osteoporose. Informe seu médico em caso de dor ou problema nos ossos ou se você tem risco aumentado de desenvolver osteoporose. Se seu filho está usando este medicamento, informe seu médico se você acha que seu filho não está crescendo adequadamente.

Durante a terapia com fosfato sódico de prednisolona, evite contato com pessoas doentes ou com infecções porque você pode ficar doente mais facilmente. No caso de febre, calafrios, dor de garganta ou qualquer sinal de infecção ou se for exposto a catapora (varicela) ou sarampo, procure imediatamente seu médico. Cuidados devem ser tomados em pacientes com história de infestação por parasitas, por ameba, pela possibilidade de ativação da doença, ou por oxíuros; bem como pressão alta, miastenia gravis, presença ou história de úlceras, insuficiência dos rins. Informe seu médico caso tiver qualquer estresse físico ou emocional extra, pois pode ser necessário alterar a dose do medicamento por um pequeno período.

Garanta que seu médico ou cirurgião-dentista saiba que você está utilizando este medicamento. Este medicamento pode afetar o resultado de testes dermatológicos.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser necessário diminuir lentamente a dose do medicamento antes de parar completamente.

Se os sintomas não melhorarem ou piorarem, informe seu médico.

Os corticosteróides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o tratamento. Quando em terapia com corticosteróides, os pacientes não devem ser vacinados contra varicela. Algumas imunizações não devem ser feitas em pacientes sob corticoterapia, especialmente em altas doses, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas ou ausência de resposta imune.

Crianças e adultos sob terapia imunossupressora são mais sensíveis a infecções. A catapora (varicela) e sarampo, por

exemplo, podem ter um curso mais grave e até fatal. Em indivíduos que não tiveram infecções por esses agentes, deve-se ter o cuidado especial de evitar a exposição aos mesmos. Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose.

O uso deste medicamento é exclusivamente oral. O uso por vias de administração diferentes pode levar à não obtenção do efeito desejado e à ocorrência de reações desagradáveis.

Não há recomendações especiais para pacientes com insuficiência nos rins ou com insuficiência crônica no fígado.

Pode ser necessário aumentar a dose no hipertireoidismo para atingir os níveis terapêuticos adequados.

NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades farmacológicas

A prednisolona é um análogo sintético adrenocorticosteroide, é um esteróide sob a forma de álcool livre ou esterificado, com predominantes propriedades glicocorticóides. Pode reproduzir alguns efeitos dos glicocorticóides endógenos, mas, após a administração de doses altas, podem surgir efeitos que necessariamente não se assemelham aos dos hormônios adrenocorticais.

Os corticosteróides têm múltiplas ações que proporcionam efeitos antiinflamatórios que resultam em seu uso no tratamento das mais variadas patologias como a asma. Historicamente, pensava-se que os glicocorticóides diminuíam a inflamação pela estabilização dos lisossomos dos neutrófilos, o que prevenia a inflamação e a resposta inflamatória consequente. Novas pesquisas demonstraram que os glicocorticóides também induzem as proteínas antiinflamatórias, as lipocortinas. Essa proteína inibe a enzima fosfolipase A2, inibindo a síntese de prostaglandinas e de produtos da lipoxigenase. Os corticosteróides também se ligam a receptores glicocorticóides localizados no citoplasma. Os receptores glicocorticóides ativados movem-se para o núcleo, onde ocorre a regulação (*up regulation*) dos genes antiinflamatórios (ex.: lipocortina, endopeptidase neutra, inibição dos ativadores do plasminogênio).

Os corticosteróides também diminuem a estabilidade de moléculas selecionadas do RNA mensageiro alterando a transcrição genética. Os genes afetados por essa ação incluem aqueles envolvidos na síntese da colagenase, elastase, ativador de plasminogênio, óxido nítrico-sintase, ciclooxigenase tipo II, citocinas e quimoquinas.

Durante as reações alérgicas, acredita-se que 4 tipos de citocinas induzem a quimiotaxia das células alérgicas. (1) O fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e a interleucina IL-1 ativam não-seletivamente o endotélio, o que promove o recrutamento de neutrófilos, eosinófilos, células mononucleares e basófilos. (2) A ativação seletiva do endotélio resulta da liberação de citocinas, IL-4 e IL-13. Essas citocinas promovem a expressão de moléculas de adesão do tipo VCAM-1 e a ligação de basófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos. (3) As interleucinas IL-3, IL-5, o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e o interferon gama (INF γ) causam uma sobrevida prolongada dos eosinófilos, aumento da expressão de moléculas de adesão e aumento da degradação eosinofílica e do movimento através da barreira endotelial. (4) As quimoquinas possuem propriedades quimiotáticas que induzem a migração celular e ativam tipos selecionados de células. Os corticosteróides são inibidores efetivos das citocinas descritas e por isso reduzem a resposta inflamatória iniciada por estas citocinas.

A prednisolona pode causar alguns efeitos metabólicos baseados em suas propriedades glicocorticóides: estímulo da gliconeogênese e aumento do depósito de glicogênio no fígado, inibição da utilização da glicose, diminuição da tolerância a carboidratos, atividade anti-insulina, aumento do catabolismo protéico, aumento da lipólise, estímulo da síntese e armazenamento de lipídeos, aumento da taxa de filtração glomerular (aumento na excreção urinária de urato sem alteração na excreção de creatinina), excreção aumentada de cálcio. A produção de eosinófilos e linfócitos é diminuída e há estímulo da eritropoiese e da produção de leucócitos polimorfonucleares. Há inibição dos processos inflamatórios (edema, deposição de fibrina, dilatação capilar, migração de leucócitos e fagocitose) e de estágios tardios da cicatrização (proliferação capilar e deposição de colágeno). Com o uso de prednisolona, a corticofina tem a sua produção inibida e isso leva à supressão da produção de corticosteróides androgênicos.

Pode haver alguma atividade mineralocorticóide, ocorrendo estímulo da perda de potássio intracelular e entrada de sódio nas células. Esse efeito é evidente nos rins, e pode levar ao aumento da retenção de sódio e à hipertensão.

Propriedades farmacocinéticas

A prednisolona, via oral, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. O pico da concentração plasmática é obtido cerca de 1 a 2 horas após a administração oral e sua meia-vida plasmática usual é de 2 a 4 horas. Sua absorção inicial, mas não sua biodisponibilidade total, é afetada pela presença de alimentos.

A ligação da prednisolona às proteínas plasmáticas é de 70 a 90%. Essa ligação é dose-dependente, conforme a dose aumenta, a fração não ligada aumenta. O volume de distribuição e o clearance são dose-dependentes, mas em doses muito altas o clearance parece ficar saturado.

A metabolização da prednisolona é hepática e é excretada na urina como conjugados de sulfato e glicuronídeo. A prednisolona é largamente inativada quando atravessa a placenta e pequenas quantidades são excretadas no leite materno.

A prednisolona tem uma meia-vida biológica de várias horas, intermediária entre a da hidrocortisona (cortisol) e a dos glicocorticóides de longa ação, como a dexametasona. É esta duração de ação intermediária que torna conveniente os regimes de doses em dias alternados que parecem reduzir o risco de insuficiência adrenocortical e que fornecem cobertura adequada em alguns distúrbios.

INDICAÇÕES

O fosfato sódico de prednisolona é indicado para o tratamento de:

1- Distúrbios Endócrinos: insuficiência adrenocortical primária ou secundária. Análogos sintéticos podem ser utilizados em conjunto com mineralocorticóides, quando necessário (na infância é especialmente importante a suplementação de mineralocorticóides); hiperplasia adrenal congênita; tireoidite não-suprativa; hipercalcemia associada ao câncer.

2- Distúrbios Reumáticos: como adjuvante a curto prazo (para reverter episódio agudo) em: artrite psoriática, artrite reumatóide, incluindo artrite reumatóide juvenil (em casos particulares serão utilizadas terapias de manutenção de baixas doses); espondilite anquilosante; bursite aguda e subaguda; tenosinovite aguda inespecífica; artrite goteosa aguda; osteoartrite pós-traumática; sinovites osteoartríticas; epicondilites.

3- Colagenoses: durante exacerbação ou como terapia de manutenção em casos particulares de lúpus eritematoso sistêmico, cardite reumática aguda.

4- Doenças Dermatológicas:

Pênfigo; dermatite herpetiforme bolhosa; eritema multiforme grave (Síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micoses fúngicas; psoríase grave; dermatite seborréica grave.

5- Estados Alérgicos: controle de condições alérgicas graves ou incapacitantes refratárias aos tratamentos convencionais como rinite alérgica; asma brônquica; dermatite de contato; dermatite atópica; doenças do soro; reações de hipersensibilidade a drogas.

6- Doenças Oftálmicas: processos inflamatórios e alérgicos agudos e crônicos graves como úlceras marginais alérgicas da córnea; Herpes zoster oftálmico; inflamação do segmento anterior; coroidite e uveíte posterior difusa; oftalmia simpática; conjuntivite alérgica; ceratite; coriorretinite; neurite óptica; irites e iridociclites.

7- Doenças Respiratórias: sarcoidose sintomática; Síndrome de Löeffler não-tratável por outros meios; berliose; tuberculose pulmonar

fulminante ou disseminada em uso concomitante à quimioterapia antituberculose apropriada; pneumonite aspirativa.

8- Distúrbios Hematológicos: púrpura trombocitopênica idiopática em adultos; trombocitopenia secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (auto-imune); eritroblastopenia; anemia hipoplásica congênita (eritróide).

9- Doenças Neoplásicas: para o tratamento paliativo de leucemia e linfomas em adultos; leucemia aguda infantil.

10- Estados Edematosos: para indução de diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica idiopática ou devido ao lúpus eritematoso sem uremia.

11- Doenças Gastrointestinais: como terapia de manutenção após um período crítico da doença em colite ulcerativa e enterite regional.

12- Doenças Neurológicas: exacerbações agudas da esclerose múltipla.

13- Outros: meningite tuberculosa com bloqueio subaracnóide ou bloqueio iminente, quando utilizado concomitantemente a quimioterápicos antituberculosos apropriados. Trinquose com envolvimento neurológico ou do miocárdio.

Além das indicações citadas, o fosfato sódico de prednisolona é indicado também para dermatomiose sistêmica (polimiose).

CONTRA-INDICAÇÕES

O fosfato sódico de prednisolona não deve ser utilizado por pacientes apresentando:

- antecedentes de hipersensibilidade ao fosfato sódico de prednisolona ou a qualquer outro componente do medicamento;
- infecções fúngicas sistêmicas.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Em pacientes sob terapia com corticosteróides submetidos a situações de estresse (trauma, cirurgia, etc.), recomenda-se que a dosagem de corticosteróides seja aumentada antes, durante e por um período após essa situação.

Os corticosteróides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o tratamento.

Durante o uso de corticosteróides pode haver diminuição da resistência e dificuldade na localização de infecções.

Doses médias e elevadas de hidrocortisona e cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sódio e água e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos ocorrem menos frequentemente com os derivados sintéticos, a não ser quando utilizados em altas doses. Pode ser necessária a restrição dietética de sal e a suplementação de potássio. Os corticosteróides aumentam a excreção de cálcio.

Durante a terapia os pacientes não devem ser vacinados contra varicela. Outras imunizações não devem ser feitas em pacientes sob corticoterapia, especialmente em altas doses, devido aos possíveis riscos de complicações neurológicas e a ausência da resposta imune.

Indivíduos sob terapia imunossupressora são mais suscetíveis a infecções, como a varicela e sarampo, que podem ter um curso mais grave e até fatal. Deve-se ter o cuidado especial de também evitar a exposição aos mesmos. Desconhece-se como a dose, via e duração de uso dos corticosteróides podem afetar o risco de desenvolvimento de infecção disseminada. Também é desconhecida a contribuição da causa da doença e/ou tratamento prévio com corticosteróides a este risco. Se o paciente for exposto à varicela, pode ser indicada a profilaxia com imunoglobulina específica. Se o paciente for exposto ao sarampo, pode ser indicada a profilaxia com pool de imunoglobulinas intramuscular. Caso ocorra o desenvolvimento da varicela, deve-se considerar o tratamento com agentes antivirais.

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.

O uso de prednisolona em tuberculose ativa deve ser restrito a casos de tuberculose fulminante ou disseminada, associado a um regime antituberculoso apropriado. Pacientes com tuberculose latente ou com reatividade à tuberculina, a observação deve ser rigorosa. Durante corticoterapia prolongada, estes pacientes devem receber quimioprofilaxia.

Em casos de insuficiência adrenocortical induzida por prednisolona, pode-se minimizar o quadro por redução gradual da dosagem. Devido à possibilidade de persistência desse quadro após a interrupção do tratamento, pode ser necessário reiniciar a corticoterapia em situações de estresse. Como a secreção de mineralocorticóide pode estar reduzida, deve-se administrar concomitantemente sais ou mineralocorticóides.

Em pacientes portadores de hipotireoidismo ou com cirrose hepática, existe aumento do efeito do corticosteróide.

A menor dose possível de corticosteróide deve ser utilizada a fim de se controlar as condições sob tratamento. Essa redução deve ser feita gradualmente.

Em hipoprotrombinemia, o ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cautela quando associado à corticoterapia. Deve haver cuidado na utilização de esteróides na colite ulcerativa não-específica caso haja possibilidade de perfuração iminente, abscesso ou outras infecções piogênicas. Também em diverticulite, anastomoses de intestino, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose e miastenia gravis.

O crescimento e desenvolvimento de crianças sob corticoterapia prolongada devem ser observados cuidadosamente.

Cuidados devem ser tomados quanto ao uso do medicamento em pacientes com amebíase latente, pela possibilidade de ativação da doença e em casos de infestação por oxíuros (conhecida ou suspeita).

O uso deste medicamento é exclusivamente oral. O uso do medicamento por vias de administração diferentes da recomendada pode levar à não obtenção do efeito desejado e à ocorrência de reações desagradáveis.

Não há recomendações especiais para pacientes com insuficiência renal ou com insuficiência hepática crônica.

Pode ser necessário aumentar a dose do medicamento para pacientes com hipertireoidismo para atingir níveis adequados de efeitos terapêuticos.

Embora estudos clínicos controlados tenham demonstrado a efetividade dos corticosteróides em aumentar a rapidez da resolução do problema das exacerbações agudas da esclerose múltipla, eles não demonstraram que os corticosteróides afetam o resultado final do histórico natural da doença. Os estudos mostram que doses relativamente maiores de corticosteróides são necessárias para alcançar um efeito significativo.

Pressão arterial, peso corporal, dados rotineiros de laboratório, incluindo glicose pós-prandial de 2 horas e potássio sérico, raio-X de tórax e partes superiores devem ser obtidos a intervalos regulares.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco na gravidez: C.

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

A medicação deve ser administrada somente se o benefício potencial justificar o risco.

Não se sabe se a medicação atravessa a placenta.

O risco para malformações fetais não foi significativo em um conjunto de dados obtidos através de estudos de coorte sobre o uso de corticosteróides na gestação (RR: 1,24, IC95%: 0,97-1,60). Foram observados resultados similares quando analisaram estudos de caso-controle (RR: 1,20, IC95%: 0,93-1,56). Foi verificado um pequeno, mas significativo, aumento da incidência de fenda palatina (RR: 3,19, IC95%: 0,93-1,56) em um conjunto de dados obtidos através de estudos de caso-controle para análise da taxa de malformações pelo uso de corticosteróides.

Lactação

A prednisolona é excretada no leite materno em baixos níveis

PH 1732 - SAP 4099802(A) BU 04 07/09

310 mm

210 mm

Impressão: Pantone Black Finalização: Aberta

(**< 1% da dose administrada**). Medidas de cautela devem ser tomadas quando a prednisolona é administrada a lactantes. Crianças nascidas de mães que receberam corticosteróides durante a gravidez, devem ser cuidadosamente observadas quanto ao surgimento de hipoadrenalismo.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Agentes antidiabéticos, sulfoniluréia ou insulina: os glicocorticóides podem aumentar a glicemia. Pode ser necessário o ajuste de dose de um ou ambos agentes quando a corticoterapia é descontinuada.

Agentes antitireoidianos ou hormônios da tireóide: alterações na condição da tireóide devido às alterações no tratamento com hormônios da tireóide ou agentes antitireoidianos, podem necessitar de ajuste de dose do corticosteróide, uma vez que a depuração metabólica dos corticosteróides diminui em pacientes com hipotireoidismo e aumenta em pacientes com hipertireoidismo. Os ajustes de dose devem ser baseados em resultados de testes de função da tireóide.

Agentes bloqueadores neuromusculares: foi reportado que o uso concomitante com agentes bloqueadores neuromusculares pode antagonizar o bloqueio neuromuscular. Adicionalmente, a co-administração prolongada destes agentes pode aumentar o risco e/ou a gravidade da miopatia, resultando em paralisia flácida prolongada após a descontinuação do agente bloqueador neuromuscular.

Alcaçuz: o componente glicirizina do alcaçuz aumenta a área sob a curva (AUC) da prednisolona e diminui o *clearance* em voluntários saudáveis. A atividade da hidrocortisona administrada topicamente foi potencializada pelo ácido glicirretínico em voluntários saudáveis. O componente ácido glicirretínico do alcaçuz é metabolizado para ácido 3-monoglicirretinil-glicirretínico (3MGA), que inibe a 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase e reduz a quebra do cortisol, resultando em um efeito hipermineralocorticóide.

Álcool ou drogas anti-inflamatórias não-esteroidais: risco de ulceração gastrointestinal ou hemorragia pode ser aumentado quando estas substâncias são utilizadas concomitantemente com glicocorticóides, entretanto a associação com anti-inflamatórios não-esteroidais no tratamento de artrite deve promover benefício terapêutico aditivo e permitir redução de dosagem do glicocorticóide.

Aldeusleucina: a administração concomitante de aldeusleucina com glicocorticóides pode reduzir a eficácia antitumoral da aldeusleucina.

Antofetina B: o uso concomitante de antofetina B lipossomal e corticosteróides pode potencializar a hipocalcemia que pode predispor o paciente a disfunção cardíaca.

Anticolinérgicos, especialmente atropina e compostos relacionados: o uso concomitante a longo prazo com glicocorticóides pode aumentar a pressão intra-ocular.

Anticoagulantes, derivados cumarínicos ou indandionas, heparina, estreptoquinase ou uroquinase: os efeitos dos derivados cumarínicos ou da indandiona geralmente diminuem (mas podem aumentar em alguns pacientes), quando estes medicamentos são utilizados concomitantemente com glicocorticóides. Ajustes de dose baseados na determinação do tempo de protrombina podem ser necessários durante e após a terapia com glicocorticóide.

O potencial de ocorrência de ulceração gastrointestinal ou hemorragia durante terapia com glicocorticóide e os efeitos dos glicocorticóides na integridade vascular, podem apresentar-se aumentados em pacientes que recebem terapia com anticoagulante ou trombolítico.

Asparaginase: a administração de asparaginase, concomitantemente ou antes da terapia, com prednisona pode resultar no aumento da toxicidade. Administrar asparaginase após a prednisona para evitar este efeito.

Barbitúricos e drogas indutoras enzimáticas: o uso concomitante com drogas que induzem a atividade das enzimas metabólicas hepáticas da fração microsomal podem aumentar o *clearance* total corporal e reduzir a eficácia da prednisona, requerendo o aumento da dosagem de prednisona. Vários estudos reportaram a diminuição da resposta terapêutica da prednisona quando co-administrada com fenobarbital. Os mesmos efeitos são esperados com a administração da prednisona.

Bupropiona: a administração concomitante de bupropiona e de agentes que diminuem o limiar de convulsões, tais como esteróides sistêmicos, deve ser realizada com cautela. Recomenda-se utilizar doses iniciais menores e aumentar a dose gradativamente.

Carbamazepina: a carbamazepina demonstrou aumentar o metabolismo da prednisolona.

Cetoconazol: foi reportado que doses de cetoconazol maiores ou iguais a 200 mg por dia por pelo menos 5 a 7 dias diminuíram o metabolismo de prednisolona, o metabólito ativo de prednisona, em cerca de 50%, aumentando o risco de eventos adversos (reações neuropsiquiátricas, distúrbios eletrolíticos, hipertensão, hiperglicemia). Entretanto, outros estudos não encontraram uma interação farmacocinética ou farmacodinâmica entre o cetoconazol e a prednisolona.

Ciclosporina: o uso concomitante de ciclosporina e prednisolona resultou em um aumento da concentração da ciclosporina. Sintomas de hipercortisolismo também foram observados com a prednisona.

Diuréticos: os efeitos natriuréticos e diuréticos podem diminuir as ações de retenção de sódio e fluidos dos corticosteróides e vice-versa. O uso concomitante de diuréticos depletadores de potássio com corticosteróides pode resultar em hipocalcemia. A monitoração da concentração de potássio sérico e função cardíaca. Efeito de diuréticos no potássio excessivo e/ou corticosteróide nas concentrações de potássio sérico pode ser diminuído durante uso concomitante. É recomendada a monitoração das concentrações de potássio sérico.

Efedra (Ma huang): a efedra é uma fonte natural de efedrina e pseudoefedrina. O Ma huang contém 0,5% a 2,55% de alcalóides de efedra. A efedrina é o alcalóide dominante, contendo 30% a 90% do conteúdo total de alcalóides da efedra, dependendo das condições de crescimento. A efedrina aumenta a meia-vida e a taxa de *clearance* metabólico da dexametasona em pacientes asmáticos. Isto pode resultar em menores níveis sanguíneos de corticosteróides e, portanto, aumentar a dose necessária em pacientes asmáticos ou outros pacientes que necessitam de corticosteróides para imunossupressão.

Equinacea: teoricamente, a equinacea pode antagonizar o efeito imunossupressivo dos corticosteróides. Estudos em humanos mostraram um aumento nos granulócitos, monócitos e linfócitos em resposta ao tratamento com equinacea, aumento na atividade fagocítica e aumento na função celular das células T *natural killer*. Animais tratados com equinacea mostraram aumento da resposta imune a antígenos e aumento da ativação dos macrófagos. De modo que estes dados indicam imunostimulação, a equinacea deve ser evitada associada com imunossupressores como corticosteróides.

Estrógenos ou contraceptivos orais contendo estrógenos: os estrógenos podem alterar o metabolismo dos glicocorticóides, levando à diminuição significativa do *clearance*, aumentando a meia-vida de eliminação e aumentando os efeitos terapêuticos e a toxicidade dos glicocorticóides (reações neuropsiquiátricas, distúrbios eletrolíticos, hipertensão, hiperglicemia). O ajuste de dose dos glicocorticóides pode ser requerido durante e após o uso concomitante.

Fenitoína: a fenitoína demonstrou aumentar o metabolismo hepático dos corticosteróides. Dentre estes, os que apresentaram um efeito pronunciado foram dexametasona, fludrocortisona, metilprednisolona e prednisona.

Fluoroquinolonas: o uso concomitante de fluoroquinolonas e corticosteróides, especialmente em idosos, pode aumentar o risco de ruptura do tendão.

Glicosídeos digitálicos: o uso concomitante de glicocorticóides pode aumentar a possibilidade de arritmias ou toxicidade digital associada com hipocalcemia.

Isoniazida: glicocorticóides, especialmente prednisolona, podem aumentar o metabolismo hepático e/ou excreção de isoniazida, levando à diminuição das concentrações plasmáticas e de eficácia da isoniazida, especialmente em pacientes que sofrem acetilação rápida. O ajuste de dose de isoniazida pode ser necessário durante e após o uso concomitante.

Itraconazol: o itraconazol aumentou os níveis de metilprednisolona em um estudo clínico e o uso concomitante levou ao desenvolvi-

mento de miopatia e *diabetes mellitus* em um relato de caso. O itraconazol é um potente inibidor do citocromo P450 no CYP3A4 e aumenta as concentrações plasmáticas e o risco de eventos adversos (miopatia, intolerância à glicose, Síndrome de Cushing) de certos glicocorticóides tais como budesonida, dexametasona e metilprednisolona.

Neostigmina: em vários relatos de casos de pacientes com *miastenia gravis* mantidos com anticolinesterase, a adição de corticosteróides resultou na exacerbação das condições dos pacientes após 48 horas.

Quetiapina: doses maiores de quetiapina podem ser necessárias para manter o controle dos sintomas esquizofrênicos em pacientes em tratamento com glicocorticóides, um indutor das enzimas hepáticas.

Rifampicina: o uso concomitante de rifampicina e corticosteróides resultou no aumento do metabolismo do corticosteróide e diminuição da eficácia.

Somatropina: inibição da resposta ao crescimento à somatrem ou somatropina pode ocorrer com uso terapêutico crônico de doses diárias (por m² de superfície corporal) que excedam 2,5-3,75 mg de prednisolona oral ou 1,25-1,88 mg de prednisolona parenteral. É recomendado que estas doses não sejam excedidas durante a terapia com somatrem ou somatropina. Se forem necessárias doses maiores, a administração de somatrem ou somatropina deve ser postergada.

Succinil-colina: os glicocorticóides presumidamente reduzem a síntese enzimática das colinesterases plasmáticas no fígado. O fígado reduz o grupo 11-oxo da prednisona para formar o esteroide ativo biologicamente, prednisona. A terapia com prednisona 50 mg a 100 mg por dia por 12 dias mostrou reduzir a atividade da colinesterase plasmática em cerca de 50%. Isto pode resultar em um efeito prolongado da succinil-colina. Entretanto, uma interação clinicamente significativa é improvável a menos que os níveis da colinesterase plasmática também diminuam por outras causas.

Tretinoína: a tretinoína é metabolizada pelo citocromo P450. Os glicocorticóides induzem estes mesmos caminhos enzimáticos. O uso concomitante de tretinoína e glicocorticóides pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas da tretinoína. Entretanto, nenhum estudo até esta data mostrou se esta interação diminui a eficácia da terapia com tretinoína.

Vacinas com bactérias ou vírus vivos atenuados: como regra geral, vacinas com bactérias ou vírus vivos atenuados não devem ser administradas a pacientes que estão imunossuprimidos devido a altas quantidades de corticosteróides (mais de 10 mg de prednisona ou equivalente para mais de duas semanas). Entretanto, uma resposta inadequada para vacinas inativadas também pode ocorrer com imunossupressão por altas doses de esteróides. Terapias corticosteróides sistêmicas de curta duração com doses baixas a moderadas (menor que 14 dias), tratamento em dias alternados de longa duração com doses baixas a moderadas de esteróides sistêmicos de curta ação não devem ser consideradas contra-indicações para a administração de vacinas. Igualmente, doses de esteróides administradas como terapia de reposição, tal qual na Doença de Addison, não são consideradas imunossupressoras. O intervalo exato entre a descontinuação dos agentes imunossupressores e a volta da habilidade da resposta individual às vacinas não é conhecida. As estimativas variam de três meses a um ano.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

Cardiovasculares: embora a diminuição da função cardíaca possa ocorrer em pacientes em tratamento com corticosteróides por um período prolongado de tempo, não há dados suficientes em humanos para definir a extensão, se houver, de um efeito deletério direto no tecido cardíaco.

Pacientes idosos ou aqueles com um histórico de hipertensão: possuem maior probabilidade de desenvolver pressão sanguínea alta durante o tratamento com corticosteróides. Após a interrupção do corticosteróide, a hipertensão geralmente termina.

Dermatológicas: todos os corticosteróides causam os seguintes eventos adversos dermatológicos: erupções acneiformes, petéquias, dermatites, equimoses, eritema facial, atrofia cutânea (pele fina e frágil), hirsutismo, retardado da cicatrização, sudorese aumentada, estrias, telangiectasia, afinamento da pele e pode ocorrer supressão a reações de alguns testes cutâneos.

Outros eventos adversos relatados foram Sarcoma de Kaposi, lipomatose epidural, paniculite, infecções cutâneas e varicela.

Endócrinas/Metabólicas: desenvolvimento de estado cushingóide (obesidade central, face em forma de lua e depósitos anormais de gordura), retardado do crescimento em crianças, diminuição da tolerância a carboidratos, manifestação de *diabetes mellitus* latente, aumento das necessidades de insulina ou hipoglicemiantes orais em diabéticos, casos de cetoacidose diabética e coma hiperosmolar, hiperuricemia, nefropatia aguda por ácido úrico, balanço negativo de nitrogênio devido ao catabolismo protéico, aumento nos níveis de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade e triglicérides, irregularidades menstruais, porfiria, hipercortisolismo secundário, hipertireoidismo secundário e ausência de resposta secundária adrenocortical e hipofisária, especialmente em situações de estresse, como trauma, cirurgia ou doença.

Gastrintestinais: perfuração do trato gastrointestinal, úlcera gástrica e péptica com possível perfuração e hemorragia, pancreatite, infecções gastrintestinais, megacólon tóxico, distensão abdominal e esofagite ulcerativa.

Hematológicas: os corticosteróides podem aumentar a contagem absoluta de granulócitos e diminuir a contagem de linfócitos e monócitos. Também podem aumentar as plaquetas suficientemente para causar a Síndrome do Dedo Azul. Podem ocorrer reações leucemóides, como uma contagem de leucócitos maior que 20.000 m³ sem infecção ou doença neoplásica.

Hepáticas: foram relatados casos de hepatomegalia e hepatite esteatosa.

Hidroeletrolíticas: retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, hipocalcemia, alcalose hipocalcêmica e hipertensão arterial.

Musculoesqueléticas: necrose avascular ou necrose asséptica da cabeça úmeral e femoral, joelho, ombro e quadril, fraqueza muscular, miopatia esteróide, perda de massa muscular, osteoporose, risco aumentado de fraturas, fratura vertebral por compressão e fratura patológica de ossos longos.

Neurológicas: convulsões, alterações cognitivas semelhantes à demência, aumento da pressão intracraniana benigna com papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente após tratamento, cefaleia e vertigem.

Oftálmicas: o uso prolongado de corticosteróides pode produzir catarata subcapsular posterior, coriorretinopatia serosa central, aumento da pressão intra-ocular, glaucoma com possível lesão dos nervos ópticos, papiledema, exoftalmia e pode aumentar a ocorrência de infecções secundárias oculares devido a fungos e vírus.

Psiquiátricas: podem aparecer distúrbios psíquicos quando do uso de corticosteróides, variando desde euforia leve, insônia, mania, alterações do humor e personalidade, convulsões, depressão grave até manifestações de psicose ou instabilidade emocional. Tendências psicóticas preexistentes podem ser agravadas pelos corticosteróides.

Reprodutivas: hiperplasia prostática benigna e neoplasia maligna do endométrio do corpo uterino.

Respiratórias: abscesso no pulmão, nocardiose pulmonar e tuberculose pulmonar.

Outras: síndrome de Stevens-Johnson e infecção em geral.

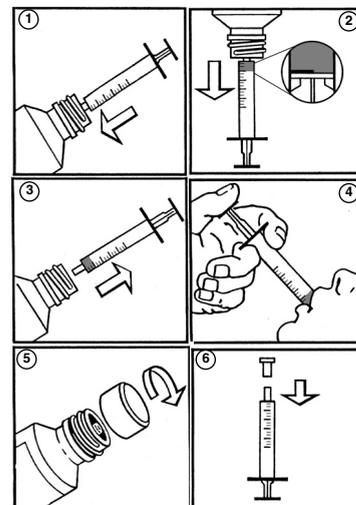
Alterações de Exames Laboratoriais
Digoxina: a prednisolona, assim como outros corticosteróides,

interfere em testes utilizados para medir os níveis de digoxina sérica.

Tuberculina: a reatividade ao teste cutâneo com a tuberculina pode ser deprimido ou suprimido por até cinco a seis meses em pacientes em uso de corticosteróides sistêmicos.

INSTRUÇÕES DE USO DA PIPETA DOSADORA E ADAPTADOR DE FRASCO

1. Encaixar a pipeta dosadora no adaptador do frasco (fig. 1).
2. Virar o frasco e aspirar a medida desejada. Puxar cuidadosamente o êmbolo, medindo a quantidade exata em ml, conforme a posologia recomendada pelo seu médico (fig. 2).
3. Retirar a pipeta dosadora (fig. 3).
4. Esvaziar a pipeta dosadora lentamente na boca, com a cabeça inclinada para trás (fig. 4).
5. Tampar o frasco (fig. 5).
6. Lavar bem a pipeta dosadora com água corrente e fechá-la com sua respectiva tampa (fig. 6).



Observações: a pipeta dosadora é de uso exclusivo para administração de fosfato sódico de prednisolona por via oral. O manuseio deve ser feito somente por adultos.

ATENÇÃO: UTILIZAR A PIPETA EXCLUSIVA QUE ACOMPANHA O PRODUTO. ESTA PIPETA ESTÁ GRADUADA DE ML EM ML. EM CASO DE DÚVIDA, CONSULTE SEU MÉDICO (1 ML DE SOLUÇÃO EQUIVALE A 3 MG DE PREDNISOLONA. CADA MG DE PREDNISOLONA EQUIVALE A 1,34 MG DE FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA).

O manuseio da pipeta dosadora deve ser feito somente por adultos.

POSOLOGIA

O uso deste medicamento é exclusivamente oral. A prednisolona não deve ser utilizada sem orientação médica.

A dosagem inicial do fosfato sódico de prednisolona pode variar de 5 a 60 mg por dia, dependendo da doença específica que está sendo tratada. As doses requeridas são variáveis e devem ser individualizadas de acordo com a doença e a resposta do paciente. Para bebês e crianças, a dosagem recomendada deve ser controlada pela resposta clínica e não pela adesão estrita ao valor indicado pelos fatores idade e peso corporal.

A dosagem deve ser reduzida ou descontinuada gradualmente quando a droga for administrada por mais do que alguns dias.

Crianças: a dose pediátrica inicial pode variar de 0,14 a 2 mg/kg de peso por dia, ou de 4 a 60 mg por metro quadrado de superfície corporal por dia, administrados de 3 a 4 vezes por dia. Posologias para recém-nascidos e crianças devem ser orientadas segundo as mesmas considerações feitas para adultos, ao invés de se adotar rigidez estrita aos índices para idade ou peso corporal. Na Síndrome Nefrótica utiliza-se 60 mg/m²/dia em 3 pesos ao dia por 4 semanas, seguidas de 40 mg/m² em dias alternados, por 4 semanas.

Em situações de menor gravidade, geralmente são suficientes doses mais baixas, enquanto que para alguns pacientes, altas doses iniciais podem ser necessárias. A dose inicial deve ser mantida ou ajustada até que a resposta satisfatória seja notada. Depois disso deve-se determinar a dose de manutenção por pequenos decréscimos da dose por intervalos de tempo determinados, até que se alcance a dose mínima para se obter uma resposta clínica adequada. Deve-se ter em mente que é necessária uma constante observação em relação à dosagem do fosfato sódico de prednisolona. Se não ocorrer resposta clínica satisfatória por um período razoável de tempo, o tratamento deve ser interrompido e o tratamento reavaliado.

Há situações em que pode ser necessário o ajuste na dose: alteração no estado clínico secundário a remissão ou exacerbação no processo da doença, a suscetibilidade individual do paciente ao medicamento e o efeito da exposição do paciente a situações estressantes não diretamente relacionadas à doença, se for necessário a interrupção do tratamento, é recomendada a retirada gradual da medicação.

Dose omitida (esquecimento da administração)

Caso o paciente esqueça de tomar a prednisolona no horário estabelecido, deve tomar assim que lembrar e seguir o esquema previamente proposto. Mas se já estiver próximo ao horário da próxima dose, deve "pular" a dose esquecida e tomar a próxima, seguindo o esquema previamente proposto. NÃO TOMAR A MEDICAÇÃO DUAS VEZES PARA COMPENSAR A DOSE ESQUECIDA.

SUPERDOSAGEM

Não há relatos da ingestão acidental de grandes quantidades de prednisolona em período de tempo curto. O tratamento da superdosagem aguda é por lavagem gástrica imediata ou indução de vômito. Nos casos de superdosagem crônica em portadores de doença grave e que necessitem de corticoterapia contínua, deve-se reduzir a dose de prednisolona, por um período de tempo, ou deve-se introduzir o tratamento em dias alternados.

PACIENTES IDOSOS

Pacientes idosos devem ser cuidadosamente selecionados e as doses iniciais geralmente devem ser no limite inferior da dose. A incidência de eventos adversos é maior em pacientes geriátricos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Fosfato sódico de prednisolona - solução oral

MS - 1.1213.0395

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães

CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222.2 - Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

