

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lepicortinolo, 25 mg/1 ml, pó e solvente para solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lepicortinolo tem como substância ativa a prednisolona.

Pó e solvente para solução injetável (IM/IV):

Lepicortinolo 25 mg/1 ml contém 25 mg de prednisolona, sob a forma de hemissuccinato de sódio.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada ml contém 0,02 mg de cloreto de benzalcónio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O Lepicortinolo está indicado no tratamento de curta duração e/ou em exacerbações e complicações sistémicas refratárias a outras medidas terapêuticas de

A) Doenças reumáticas e do colagénio – Artrite reumatoide, cardite reumática, granulomatose de Wegener, dermatomiosite e polimiosite, Poliarterite Nodosa (PAN), arterite temporal e/ou polimialgia reumática.

B) Doenças respiratórias – episódios agudos de asma, sarcoidose, tuberculose pulmonar avançada (em conjunto com medicação antituberculosa adequada), pneumonia por *Pneumocystis carinii* em doentes com SIDA, fibrose pulmonar intersticial.

C) Alergias – angioedema, hipersensibilidade a fármacos e doença do soro.

D) Doenças hematológicas – púrpura trombocitopenica idiopática (PTI) autoimune, anemia hemolítica autoimune, eritroblastopenias.

E) Doenças neoplásicas – quando administradas por um oncologista experiente, no tratamento paliativo de leucemias e linfomas, mieloma múltiplo e como antiemético no curso de terapia imunossupressora.

F) Doenças dermatológicas – pênfigos, dermatite herpetiforme, eritema multiforme grave (Sind. Stevens-Johnson), eczema não controlado, sarcoidose cutânea, micose fungóide, lichen planus e toxidermias.

- G) Doenças renais – síndrome nefrótico.
- H) Doenças hepáticas e gastrointestinais – Agudização de doença de Crohn e colite ulcerosa, hepatite crônica autoimune, doença celíaca.
- I) Doenças neurológicas – miastenia, edema cerebral (em particular de causa traumática ou tumoral), paralisia cerebral, esclerose múltipla, radiculopatias.
- J) Doenças oftalmológicas – uveíte anterior e posterior grave.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

A dose diária é muito variável e deve ajustar-se a cada doente. A dose média para adultos varia entre 10 e 100 mg por dia mas não se conhece dose máxima.

Durante tratamento de longo curso, deve usar-se a dose mais baixa que produza resultado aceitável; quando for possível reduzir a dose ou suspender a corticoterapia, a implementação deverá ser gradual. Por outro lado, pode ser preciso aumentar a dose transitoriamente, durante exacerbações da doença ou períodos de “stress” forte.

##### População pediátrica

As doses diárias habituais para crianças variam em redor de 1 mg/kg de prednisolona. A forma intramuscular e intravenosa é geralmente reservada para doentes incapazes de ingerir comprimidos ou situações emergentes.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções bacterianas ou fúngicas não controladas por tratamento específico.

Estados psicóticos não controlados.

Vacinação com agentes vivos atenuados.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os glucocorticoides podem mascarar alguns dos sinais de infeção e aumentam o risco de infeção intercorrente. Os doentes com infeções em curso (virais, bacterianas ou micóticas) requerem vigilância estreita. O tratamento de longo curso pode aumentar a possibilidade de infeção ocular secundária, por fungos ou vírus.

A utilização durante processo de tuberculose ativa deverá circunscrever-se aos casos de doença disseminada ou fulminante, sempre em associação com os esquemas recomendados de quimioterapia antituberculosa. Se houver indicação em doentes com tuberculose latente ou com reação positiva à tuberculina, torna-se necessária observação frequente, dado o risco de reativação da tuberculose; estes doentes deverão seguir um esquema de quimioprofilaxia antituberculosa.

Depois de tratamento de longo curso, a suspensão da corticoterapia pode causar: febre, mialgias, artralgias e mal-estar. Este quadro pode acontecer sem evidência de função suprarrenal insuficiente.

Os doentes que durante a corticoterapia forem sujeitos a “stress” invulgar deverão receber uma formulação de glucocorticoide de ação rápida, antes, durante e depois da situação agressiva.

O tratamento de longo curso pode causar cataratas subcapsulares posteriores, glaucoma com risco de lesão do nervo ótico, e pode favorecer o desenvolvimento de infecções oculares secundárias, por vírus ou fungos.

Durante a corticoterapia os doentes não devem ser vacinados (em especial com doses altas de vacinas) devido à possibilidade de disseminação de microrganismos das vacinas “vivas” e, também, devido à incerteza da eficácia da vacina.

A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal causada pela prednisolona depende das doses e da duração do tratamento. A recuperação é gradual após reduzir a dose ou suspender o tratamento. Contudo, a insuficiência suprarrenal relativa pode persistir durante muitos meses; portanto, em caso de “stress” forte durante esse período, deverá reinstituir-se a corticoterapia; visto que também pode estar diminuída a secreção de mineralocorticoides, pode tornar-se oportuno dar sal e/ou administrar um corticosteroide com boa atividade mineralocorticoide.

As seguintes situações clínicas requerem precaução especial:

- Doença cardíaca, como insuficiência cardíaca congestiva (exceto em caso de cardite reumática ativa), hipertensão e alterações tromboembólicas. Pode ser preciso restringir o sal na dieta e dar suplemento de potássio.
- Gastrite ou esofagite, diverticulite, colite ulcerosa (se houver risco iminente de perfuração, abscesso ou infecção piogénica), anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente.
- Diabetes mellitus, osteoporose, miastenia grave, insuficiência renal.
- Instabilidade emocional ou tendência psicótica, epilepsia.
- Hipotireoidismo e cirrose hepática (podem estar aumentados os efeitos dos glucocorticoides).
- Herpes simples ocular (risco de perfuração da córnea nos doentes com queratite dendrítica).
- Tratamento de longo curso em crianças (pode retardar o crescimento e o desenvolvimento).

**Crise de esclerodermia renal**

É necessária precaução em doentes com esclerose sistémica devido ao aumento da incidência (possivelmente fatal) de crises de esclerodermia renal com hipertensão e diminuição do débito urinário observados com uma dose diária de 15 mg ou mais de prednisolona. Por conseguinte, a tensão arterial e a função renal (s-creatinina) devem ser verificadas rotineiramente. Quando existe suspeita de crise renal, a tensão arterial deve ser cuidadosamente controlada.

Como as complicações da corticoterapia dependem das doses e da duração, deverá procurar-se a dose mínima eficaz e avaliar a relação benefício/risco antes das decisões terapêuticas, como a oportunidade de um esquema intermitente em dias alternados.

**Lepicortinolo contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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

Recomenda-se aumento das doses de manutenção de prednisolona quando se administram ao mesmo tempo os fármacos seguintes: antiepiléticos (fenobarbital, fenitoína), alguns antibióticos (rifampicina), anticoagulantes (cumarínicos) ou broncodilatadores (efedrina).

Recomenda-se, pelo contrário, reduzir as doses de prednisolona quando se administram ao mesmo tempo os fármacos seguintes: estrogénios (ou formulações com estrogénios) e alguns antibióticos (eritromicina e outros macrólidos).

Existe também a possibilidade de interação da prednisolona com as quinolonas (como ofloxacina, norfloxacin e ciprofloxacina, entre outras).

Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistato, aumente o risco de efeitos secundários sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Os glucocorticoides têm efeitos teratogénicos em animais. Não se recomenda o Lepicortinolo durante períodos de gestação ou aleitamento, a não ser que o benefício esperado tenha mais peso que o risco potencial. Os recém-nascidos de mães medicadas com Lepicortinolo devem ser observados com o objetivo de procurar sinais de hiposuprarrenalismo.

##### Amamentação

A prednisolona é excretada no leite humano e pode causar supressão do crescimento e hiposuprarrenalismo no lactente; por isso, as mães em corticoterapia devem ser avisadas para não aleitarem os filhos.

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados dentro de cada classe de frequências. As frequências são definidas como:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Muito raros ( $< 10.000$ )

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

| Classes de sistema de órgãos                               | Frequência:                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)                                                                                                                                                                                                                  |
| Infeções e infestações                                     | Suscetibilidade aumentada a infeções                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Doenças do sistema imunitário                              | Hipersensibilidade<br>Crise de esclerodermia renal*                                                                                                                                                                                                                                   |
| Doenças endócrinas                                         | Face lunar<br>Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal<br>Insuficiência córtico-supra-renal, relativa que pode subsistir 1 ano ou mais após o termo de corticoterapia prolongada<br>Crescimento atrasado<br>Aumento de peso com distribuição Cushingoide da panícula adiposa |
| Doenças de metabolismo e da nutrição                       | Potássio diminuído<br>Retenção de sódio (com hipertensão)<br>Diabetes mellitus                                                                                                                                                                                                        |
| Perturbações do foro psiquiátrico                          | Euforia<br>Insónias<br>Hipomia ou depressão                                                                                                                                                                                                                                           |
| Doenças do sistema nervoso                                 | Cefaleias<br>Hiperkinesia<br>Pseudotumor do cérebro em crianças                                                                                                                                                                                                                       |
| Afeções oculares                                           | Cataratas subcapsulares posteriores, sobretudo em crianças<br>Pressão intraocular aumentada                                                                                                                                                                                           |
| Afeções do ouvido e do labirinto                           | Vertigens                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Cardiopatias                                               | Insuficiência cardíaca<br>Bradycardia**                                                                                                                                                                                                                                               |
| Doenças gastrointestinais                                  | Dispepsia<br>Úlcera péptica<br>Perfuração de úlcera<br>Hemorragia<br>Pancreatite aguda (sobretudo em crianças)                                                                                                                                                                        |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 | Diminuição da espessura da pele<br>Estrias<br>Acne<br>Hirsutismo                                                                                                                                                                                                                      |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos      | Osteoporose<br>Miopatia (com atrofia e astenia)<br>Balanço do azoto negativo                                                                                                                                                                                                          |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama                      | Amenorreia                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Edema                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

\* Crise de esclerodermia renal

\*\* Após doses elevadas

A ocorrência de crises de esclerodermia renal varia entre as diferentes subpopulações. O risco mais elevado foi notificado em doentes com esclerose sistémica difusa. O risco mais baixo foi notificado em doentes com esclerose sistémica limitada (2 %) e esclerose sistémica juvenil (1 %)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

São improváveis quadros clínicos graves por dosagem excessiva; porém, se tal se verificasse, recomendar-se-ia a implementação de medidas de acordo com a sintomatologia apresentada.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 8.2.2 Glucocorticoides, Código ATC: H02AB06  
PREDNISOLONE

Mecanismo de ação

A prednisolona é um corticosteroide com atividade anti-inflamatória superior à da hormona endógena hidrocortisona. Comparativamente com a hidrocortisona, a atividade mineralcorticoide da prednisolona é baixa e raramente se manifesta clinicamente. Apresenta efeitos antialérgicos (inibição de imunorreações agudas), antiflogísticos (antiproliferativo, antiedematoso), antitóxicos não específicos (protetor da membrana dos vasos) e efeitos estimulantes da microcirculação (estabilização da circulação periférica).

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

A prednisolona é rapidamente absorvida e aparentemente de forma quase completa após administração por via oral; alcança concentrações plasmáticas máximas após 1 a 3 horas. Existe, no entanto, uma variação interindividual sugerindo absorção alterada em alguns indivíduos.

A semivida plasmática é cerca de 3 horas nos adultos e inferior em crianças. A sua absorção inicial, mas não a sua biodisponibilidade no geral, é afetada pela alimentação. A prednisolona apresenta uma semivida biológica de várias horas, tornando-a adequada para regimes de administração em dias alternados.

#### Distribuição

A prednisolona apresenta uma farmacocinética dependente da dose, verificando-se com um aumento da dose um aumento do volume de distribuição e depuração plasmática. O grau de ligação às proteínas determina a distribuição e a depuração da substância ativa livre.

Doses reduzidas são necessárias em doentes com hipoalbuminémia.

#### Biotransformação

A prednisolona é metabolizada principalmente no fígado num composto biologicamente inativo. Doenças hepáticas prolongam a semivida da prednisolona e se o doente tem hipoalbuminémia também aumenta a proporção de fármaco livre e por conseguinte o risco de efeitos indesejáveis.

#### Eliminação

A prednisolona é excretada na urina sob a forma livre e metabolitos conjugados, em conjunto com pequenas quantidades de prednisolona sob a forma inalterada.

A prednisolona pode atravessar a barreira hematoencefálica; a concentração no líquido atinge cerca de um décimo da concentração no plasma

#### Passagem para o leite materno

A prednisolona passa através do leite materno em pequenas quantidades. A quantidade de passagem transláctea é de cerca de 0,07 a 0,23% da dose unitária. Em doses até 10 mg/ dia, a quantidade absorvida pelo leite materno é inferior ao limite de deteção. Como o rácio da concentração leite/ plasma aumenta com o aumento da dose (25% da concentração do plasma no leite por 80 mg de prednisolona/ dia), é aconselhado o desmame em tais casos.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicidade aguda

Em estudos que avaliaram a toxicidade aguda em ratos, o valor da LD50 (seguida de morte dentro de 7 dias) após uma dose única foi de 240 mg de prednisolona/ kg de peso. No homem em fase aguda de doença, doses até 200 mg de prednisolona são, não só toleradas, mas mesmo recomendadas. Em certas indicações (por ex. formas específicas de choque, choque pulmonar, ou para imunossupressão após a transplantação de órgãos) são recomendadas doses até 3000 mg de prednisolona.

#### Toxicidade subcrónica

Após a administração diária intraperitoneal de 33 mg/ kg de peso de prednisolona durante 7 a 14 dias, foi observada ao microscópio ótico e eletrônico, alteração nos ilhéus de Langerhans nos ratos. Nos coelhos, foram induzidas alterações hepáticas experimentais pela administração diária de doses de 2 a 3 mg/ kg de peso durante 2 a 4 semanas. Efeitos histotóxicos traduzidos por necroses musculares, foram referidos após várias semanas de administração de 0,5 a 5 mg/kg de peso em cobaias e 4mg/ kg de peso em cães.

#### Carcinogénese

Não estão disponíveis estudos a longo prazo realizados em animais, que investigam os efeitos carcinogénicos da prednisolona.

No entanto, existe um estudo realizado em ratos Sprague-Dawley aos quais foi administrado prednisolona numa dose média diária de 368 ug/ kg durante 104 semanas e que revelou resultados positivos relativos ao carcinoma hepatocelular.

#### Mutagénese

Os efeitos mutagénicos da prednisolona não foram ainda suficientemente investigados. Relatórios preliminares referem um efeito mutagénico, nomeadamente em ratos nos quais foram observados casos de linfoma. Contudo, está ainda por definir até que medida estes dados são relevantes.

#### Toxicidade reprodutiva

Em estudos animais realizados em ratinhos, hamsters e coelhos, a prednisolona provoca fenda palatina. Após administração parenteral em ratos, foram evidenciadas anomalias ligeiras ao nível do crânio, maxilar e língua. Foram ainda observadas perturbações do crescimento intrauterino.

No homem, 200 casos publicados até à data (140 com prednisolona, 60 com prednisolona) não evidenciaram qualquer risco aumentado de malformações. Contudo, o número de casos é relativamente pequeno para excluir qualquer risco com uma certeza adequada. No entanto, a experiência clínica com glucocorticoides no 1º trimestre de gravidez não evidenciou, até à data, qualquer efeito teratogénico no homem.

A administração de doses elevadas de prednisolona durante um período de tempo prolongado (30 mg/ dia durante pelo menos 4 semanas) causou alterações reversíveis de espermatogénese, as quais persistiram durante alguns meses após a descontinuação do fármaco.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Pó para solução injetável: fosfato dissódico di-hidratado, fosfato monossódico monohidratado, carbonato de sódio, cloreto de benzalcónio.

Solvente: água para preparações injetáveis.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.



### 6.3 Prazo de validade

5 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.  
Não conservar acima de 25°C.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó e solvente para solução injetável a 25 mg/1 ml: acondicionados em ampolas 1 ml de vidro neutro.  
Embalagens de 1 e 3 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda  
Rua João Chagas, nº 53 – 3º Piso  
1499-040 Cruz Quebrada - Dafundo

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lepicortinolo, 25 mg/ 1 ml, 1 unidade: 8507210  
Lepicortinolo, 25 mg/ 1 ml, 3 unidades: 8507228  
Lepicortinolo, 25 mg/ 1 ml, 10 unidades: 5459904

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da autorização de introdução no mercado: 04/04/1967

Data de renovação da autorização de introdução no mercado: 20/08/2002

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO