

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sintredius 1,0 mg/ml soluzione orale

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il principio attivo di Sintredius è prednisolone come estere sodio fosfato.

Ogni ml di soluzione orale contiene 1 mg di prednisolone (come sodio fosfato).

Ogni contenitore monodose da 5 ml contiene 5 mg di prednisolone (come sodio fosfato).

Ogni contenitore monodose da 5 ml contiene 0,5 mmole di sodio.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Disturbi reumatologici e patologie del tessuto connettivo, come:

- artrite reumatoide (per la terapia della patologia cronica primaria e per la terapia di mantenimento)
- lupus eritematoso sistemico (che non causi danno d'organo)
- dermatomiosite giovanile da lieve a moderata

Condizioni allergiche gravi o debilitanti, non trattabili in maniera convenzionale quali:

- asma bronchiale nei pazienti pediatrici
- asma bronchiale negli adulti (per la terapia di mantenimento)

Sarcoidosi nei pazienti pediatrici e per la terapia di mantenimento negli adulti

Anemia emolitica acquisita (autoimmune, per la terapia di mantenimento)

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Deve essere utilizzato il dosaggio più basso in grado di produrre un risultato accettabile (vedere paragrafo 4.4); qualora fosse possibile ridurre il dosaggio, la riduzione dovrà avvenire gradualmente. Durante la terapia prolungata, qualsiasi patologia, trauma o procedura chirurgica intercorrente richiederà un aumento temporaneo del dosaggio; se la somministrazione di corticosteroidi è stata interrotta dopo una terapia prolungata, è possibile che debba essere temporaneamente reintrodotta.

Il medicinale deve essere assunto preferibilmente come dose singola al mattino. Tuttavia, se necessario, è possibile suddividere la dose giornaliera.

***Nota per il medico prescrivente:***

Questa presentazione in contenitori monodose da 5 ml non deve essere prescritta per dosi superiori ai 30 mg/die, poiché l'apertura di un numero di contenitori superiore a 6 in un solo giorno potrebbe aumentare il rischio di errori di dosaggio. Per questo motivo, le indicazioni per Sintredius 1,0 mg/ml si riducono a quelle in cui la dose sarà pari o inferiore a 30 mg/die in un'alta percentuale di pazienti e per un'alta percentuale di dosi (fase di mantenimento) in un determinato paziente.

***Adulti:***

La dose usata dipenderà dalla malattia, dalla sua gravità e dalla risposta clinica ottenuta. I seguenti regimi fungono esclusivamente da linea guida. Generalmente vengono utilizzati dosaggi suddivisi.

***Trattamento a breve termine:***

Da 20 a 30 mg al giorno per i primi giorni, riducendo successivamente il dosaggio giornaliero di 2,5 o 5 mg ogni due o cinque giorni, a seconda della risposta.

***Artrite reumatoide:***

Da 7,5 a 10 mg al giorno. Per la terapia di mantenimento viene utilizzato il dosaggio minimo efficace.

***Per la maggior parte delle altre condizioni indicate:***

Le indicazioni per Sintredius 1,0 mg/ml si riducono a quelle in cui la dose sarà pari o inferiore a 30 mg/die in una grande percentuale di pazienti e per una larga quota di dosi (fase di mantenimento) in un determinato paziente.

La dose di Sintredius compresa tra 10 e 30 mg deve essere assunta quotidianamente per un periodo compreso tra una e tre settimane per poi ridurre il dosaggio fino a raggiungere quello minimo efficace.

Per la somministrazione di dosi superiori in particolari forme ematologiche, dermatologiche, ecc., è raccomandato l'uso di una presentazione di prednisolone più appropriata (ad es. le compresse ad alto dosaggio), per ridurre il rischio di errori di dosaggio associato all'apertura di diversi contenitori di Sintredius.

***Popolazione pediatrica:***

Possono essere utilizzate frazioni della dose per adulti (ad es. 75% a 12 anni, 50% a 7 anni e 25% a 1 anno) ma deve essere dato il giusto peso ai fattori clinici.

Per il trattamento dell'asma bronchiale:

Bambini di età inferiore ai 2 anni: fino a 10 mg al giorno.

Bambini dai 2 ai 5 anni compresi: fino a 20 mg al giorno.

Bambini di età superiore ai 5 anni: possono essere utilizzati 30 mg/die o più (fino a 40 mg al giorno). Per ridurre il rischio di errori di dosaggio, qualora il medico dovesse prescrivere più di 30 mg al giorno, deve essere utilizzata una presentazione di prednisolone più appropriata (ad es. le compresse ad alto dosaggio).

I corticosteroidi provocano ritardo della crescita nella prima infanzia, infanzia ed adolescenza che può essere irreversibile. Il trattamento deve essere limitato al dosaggio minimo per il più breve periodo di tempo possibile. Per ridurre al minimo la

soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il ritardo della crescita, il trattamento deve essere somministrato, quando possibile, come dose singola a giorni alterni.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Tubercolosi, ulcera peptica, psicosi, herpes simplex oculare. Infezioni da vermi tropicali, infezioni sistemiche comprese infezioni fungine, salvo sia somministrata una specifica terapia antinfettiva. Immunizzazione con virus vivi.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'atrofia della corticale surrenalica si sviluppa durante la terapia prolungata e può persistere per anni dopo l'interruzione del trattamento. Dopo terapia prolungata la sospensione dei corticosteroidi deve pertanto sempre essere graduale per evitare un'insufficienza surrenalica acuta, e avvenire nel corso di settimane o mesi in base alla dose e alla durata del trattamento.

La soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e altri effetti indesiderati possono essere minimizzati usando la dose minima efficace per il periodo minimo e somministrando il fabbisogno giornaliero richiesto in una singola dose mattutina o, ove possibile, in una singola dose mattutina a giorni alterni. Sono richiesti frequenti controlli del paziente per un'adeguata titolazione della dose in base all'attività della malattia. (Vedere il paragrafo sulla posologia).

La soppressione della risposta infiammatoria e della funzionalità immunitaria aumenta la suscettibilità alle infezioni e la loro gravità. Il quadro clinico spesso può essere atipico e infezioni gravi quali setticemia e tubercolosi possono essere mascherate e raggiungere uno stadio avanzato prima di essere diagnosticate.

La varicella è un elemento di particolare preoccupazione, poiché questa malattia generalmente non grave può risultare invece fatale nei pazienti immunosoppressi. Ai pazienti privi di un'anamnesi positiva di varicella, deve essere consigliato di evitare contatti stretti con persone affette da varicella o herpes zoster e, in caso di avvenuta esposizione, devono contattare urgentemente un medico. Nel caso il paziente sia un bambino, il consiglio di cui sopra dovrà essere comunicato ai genitori. Nei pazienti non immuni in cui sia in atto una terapia con corticosteroidi sistemici o che abbiano seguito tale terapia nei 3 mesi precedenti, è necessario ricorrere all'immunizzazione passiva con immunoglobuline anti varicella zoster (VZIG) da eseguirsi entro 10 giorni dall'esposizione al virus della varicella. In caso di conferma della diagnosi di varicella, la patologia dovrà essere seguita da uno specialista e richiederà un trattamento tempestivo.

La terapia con corticosteroidi non deve essere interrotta e potrebbero essere necessari incrementi di dose.

Si deve informare i pazienti di prestare particolare attenzione nell'evitare contatti con persone affette da morbillo e, in caso di esposizione, di richiedere immediatamente il consiglio del medico. Può risultare necessaria la profilassi con immunoglobuline intramuscolari.

I vaccini vivi non devono essere somministrati a soggetti con compromissione della risposta immunitaria causata da elevate dosi di corticosteroidi. La risposta anticorpale ad altri vaccini può risultare ridotta.

Nei pazienti in terapia corticosteroidica è stata segnalata l'insorgenza di sarcoma di Kaposi. La sospensione dei corticosteroidi può produrre la remissione clinica.

A causa della possibilità di ritenzione di liquidi, occorre prestare attenzione alla somministrazione di corticosteroidi in pazienti con insufficienza renale o ipertensione o insufficienza cardiaca congestizia.

I corticosteroidi possono determinare il peggioramento di diabete mellito, osteoporosi, ipertensione, glaucoma ed epilessia, pertanto i pazienti affetti da queste condizioni o con una storia familiare di queste devono essere sottoposti a frequenti controlli.

Particolare attenzione è richiesta e frequenti controlli sono necessari nei pazienti con anamnesi di gravi disturbi affettivi (soprattutto anamnesi pregressa di psicosi da steroidi), pregressa miopia da steroidi, ulcera peptica, ipotiroidismo, recente infarto miocardico o pazienti con anamnesi di tubercolosi.

Nei pazienti con insufficienza epatica, i livelli ematici dei corticosteroidi possono risultare aumentati, come per altri farmaci metabolizzati nel fegato. Questi pazienti pertanto richiedono controlli frequenti.

I medici devono essere a conoscenza che è stato riportato che i corticosteroidi sono fattori precipitanti la porfiria. Inoltre, è stato segnalato un caso di Sindrome di Steven Johnson (SJS) reversibile in connessione al trattamento con prednisolone.

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

La corioretinopatia può portare a deterioramento della vista, compresa perdita della vista.

Si consigliano controlli regolari con i medici (compresi controlli della vista a intervalli di tre mesi) durante il trattamento a lungo termine.

Ad alte dosi, devono essere monitorate una sufficiente assunzione di calcio e la limitazione di sodio, nonché i livelli di potassio.

#### Crisi renale sclerodermica

Si richiede cautela in pazienti con sclerosi sistemica a causa di un aumento dell'incidenza di crisi renale sclerodermica (potenzialmente fatale) con ipertensione e diuresi diminuita osservate in seguito all'assunzione di una dose giornaliera pari o superiore a 15 mg di prednisolone. La pressione arteriosa e la funzione renale (screatinina), pertanto, devono essere sottoposte a controlli regolari. In caso di sospetta crisi renale, la pressione arteriosa deve essere sottoposta a controlli accurati.

*Uso nella popolazione pediatrica:* I corticosteroidi causano un ritardo della crescita dose correlato nell'infanzia, nella fanciullezza e nell'adolescenza, che può essere irreversibile.

*Uso negli anziani:* Gli effetti indesiderati comuni dei corticosteroidi sistemici, soprattutto osteoporosi, ipertensione, ipopotassiemia, diabete, suscettibilità alle infezioni e assottigliamento della cute possono essere associati negli anziani a conseguenze più gravi. È richiesta una scrupolosa supervisione clinica per evitare reazioni pericolose per la vita.

Devono essere informati i pazienti e/o chi li assiste delle reazioni avverse psichiatriche potenzialmente gravi che si possono manifestare con gli steroidi sistemici (vedere Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). I sintomi generalmente emergono nel giro di qualche giorno o settimana dall'inizio del trattamento. I rischi possono essere maggiori con alte dosi/esposizione sistemica (vedere anche Paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione), sebbene i livelli di dose non consentano di prevedere l'esordio, la natura, la gravità o la durata delle reazioni. La maggior parte delle reazioni avverse si risolve a seguito di riduzione della dose o sospensione del farmaco, sebbene possa essere richiesto un trattamento specifico. I pazienti e chi li assiste devono essere incoraggiati a rivolgersi a un medico se temono lo sviluppo di sintomi psicologici, soprattutto in presenza di sospetta depressione dell'umore o idea suicida. Si deve inoltre avvisare i pazienti/chi li assiste dei possibili disturbi psichiatrici che possono manifestarsi durante o immediatamente dopo la riduzione graduale/sospensione degli steroidi sistemici, sebbene tali reazioni siano state segnalate raramente.

Particolare attenzione è richiesta nel considerare l'impiego di corticosteroidi sistemici nei pazienti con anamnesi esistente o pregressa di gravi disturbi affettivi nei pazienti stessi o nei parenti di I grado. Tali disturbi comprendono malattia depressiva o maniaco-depressiva e precedente psicosi da steroidi.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

## **Sospensione**

Nei pazienti che hanno ricevuto dosi di corticosteroidi sistemici superiori a quelle fisiologiche (circa 7,5 mg di prednisolone o equivalente) per più di 3 settimane, la sospensione non deve essere brusca. Le modalità di riduzione della somministrazione dipendono in larga misura dalla probabilità di recidiva della malattia con la riduzione della dose di corticosteroidi sistemici. Durante la sospensione può risultare necessaria la valutazione clinica dell'attività della malattia. Se è improbabile che la malattia recidivi durante la sospensione dei corticosteroidi sistemici, ma vi è incertezza riguardo alla soppressione dell'asse HPA, la riduzione della dose di corticosteroidi sistemici a livelli fisiologici può avvenire rapidamente. Una volta raggiunta una dose equivalente giornaliera di 7,5 mg di prednisolone, la riduzione della dose deve rallentare per permettere il ripristino dell'asse HPA.

La brusca interruzione di un trattamento con corticosteroidi sistemici, che si sia protratto per un massimo di 3 settimane, è appropriata se si ritiene che la recidiva sia improbabile. Nella maggior parte dei pazienti è improbabile che la brusca interruzione di dosi fino a 40 mg/die di prednisolone, o equivalente, assunte per 3 settimane,

produca soppressione clinicamente rilevante dell'asse HPA. Nei seguenti gruppi di pazienti, la sospensione graduale della terapia con corticosteroidi sistemici deve essere presa in considerazione anche dopo cicli di durata pari o inferiore alle 3 settimane:

- Pazienti sottoposti a cicli ripetuti di corticosteroidi sistemici, soprattutto per periodi superiori alle 3 settimane,
- In caso di prescrizione di un ciclo breve entro un anno dal termine di una terapia a lungo termine (mesi o anni),
- Pazienti che potrebbero avere cause di insufficienza corticosurrenalica per motivi diversi dalla terapia corticosteroidica esogena,
- Pazienti in terapia con dosi di corticosteroidi sistemici superiori a 40 mg/die di prednisolone,
- Pazienti in cui la dose è stata ripetutamente assunta alla sera.

Durante la terapia prolungata eventuali malattie intercorrenti, traumi o interventi chirurgici richiederanno un aumento temporaneo del dosaggio; qualora i corticosteroidi siano stati interrotti dopo una terapia prolungata, è possibile che debbano essere reintrodotti temporaneamente.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbitone, fenitoina, primidone, efedrina e aminoglutetimide migliorano il metabolismo dei corticosteroidi e ne possono ridurre gli effetti terapeutici. Può pertanto risultare necessario aggiustare la dose di conseguenza.

Il mifepristone può ridurre l'effetto dei corticosteroidi per 3 o 4 giorni.

L'eritromicina e il ketoconazolo possono inibire il metabolismo di alcuni corticosteroidi.

La ciclosporina aumenta le concentrazioni plasmatiche del prednisolone. Lo stesso effetto è possibile con ritonavir.

Gli estrogeni e gli altri contraccettivi orali possono potenziare gli effetti dei glucocorticoidi, pertanto possono risultare necessari aggiustamenti posologici in caso di aggiunta o sospensione di contraccettivi orali da un regime posologico stabile.

Gli effetti voluti degli agenti ipoglicemizzanti (compresa l'insulina), degli antiipertensivi e dei diuretici sono antagonizzati dai corticosteroidi.

L'effetto di stimolazione della crescita della somatotropina può essere inibito dall'uso concomitante di corticosteroidi.

Gli steroidi possono ridurre gli effetti degli anticolinesterasici nella miastenia grave e dei mezzi di contrasto per la colecistografia radiologica.

L'efficacia della warfarina e degli anticoagulanti cumarinici può essere potenziata dalla concomitante terapia con corticosteroidi, pertanto è richiesto un attento monitoraggio del tempo di protrombina o INR per evitare emorragie spontanee.

L'uso concomitante di aspirina e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e di corticosteroidi aumenta il rischio di emorragie e ulcere gastrointestinali.

La clearance renale dei salicilati risulta aumentata dai corticosteroidi e la sospensione della terapia con steroidi può produrre intossicazione da salicilati.

Gli effetti ipopotassiemici di acetazolamide, diuretici dell'ansa, diuretici tiazidici e carbenoxolone, sono potenziati dai corticosteroidi. Il rischio di ipopotassiemia aumenta con l'assunzione di teofillina e amfotericina. I corticosteroidi non devono essere somministrati in concomitanza con amfotericina, a meno che non siano necessari per controllare le reazioni.

Il rischio di ipopotassiemia aumenta anche con la somministrazione concomitante di elevate dosi di corticosteroidi con alte dosi di bambuterolo, fenoterolo, formoterolo, ritodrina, salbutamolo, salmeterolo e terbutalina. La tossicità dei glicosidi cardiaci aumenta nel caso in cui l'ipopotassiemia si verifichi con i corticosteroidi.

L'uso concomitante con metotressato può aumentare il rischio di tossicità ematologica.

Elevate dosi di corticosteroidi compromettono la risposta immunitaria e pertanto deve essere evitata la somministrazione di vaccini vivi (vedere anche Avvertenze).

In rari casi, il trattamento concomitante con corticosteroidi e fluorochinoloni può aumentare il rischio di rottura del tendine.

Si ritiene che il trattamento concomitante con gli inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

La capacità dei glucocorticoidi di attraversare la placenta varia da farmaco a farmaco, tuttavia, l'88% del prednisolone viene inattivato quando attraversa la placenta.

Gli studi sugli animali indicano che la somministrazione di dosi farmacologiche di glucocorticoidi durante la gravidanza possono aumentare il rischio fetale di ritardo della crescita intrauterina, la malattia cardiovascolare e/o metabolica dell'adulto e possono avere un effetto sulla densità del recettore dei glucocorticoidi e del turnover dei neurotrasmettitori o sullo sviluppo neuro-comportamentale.

I glucocorticoidi hanno provocato la formazione di palatoschisi in animali da esperimento. È in corso di discussione la possibilità di un aumentato rischio di formazione di palatoschisi nel feto umano in seguito alla somministrazione di glucocorticoidi nel primo trimestre.

Se i glucocorticoidi vengono somministrati verso la fine della gravidanza, c'è il rischio di atrofia della corteccia surrenale fetale, questo può portare alla necessità di terapia sostitutiva nel neonato, che deve essere lentamente ridotta.

Durante la gravidanza Sintredius 1,0 mg/ml soluzione orale deve essere prescritto solo quando i benefici per la madre e il bambino superano i rischi. Deve essere usata la

dose efficace più bassa di Sintredius 1,0 mg/ml soluzione orale necessaria per mantenere un adeguato controllo della malattia. Le pazienti con pre-eclampsia o ritenzione idrica richiedono un attento monitoraggio.

#### Allattamento

I glucocorticoidi sono escreti in piccole quantità nel latte materno (fino a 0,23% di una singola dose). Tuttavia è improbabile che dosi fino a 40 mg di prednisolone provochino effetti sistemici nel neonato. I neonati di madri che assumono dosi maggiori possono sviluppare un certo grado di soppressione surrenalica, ma è probabile che i vantaggi dell'allattamento al seno superino qualsiasi rischio teorico.

Il rapporto della concentrazione latte/plasma aumenta con l'aumentare delle dosi (ad es. con 80 mg di prednisolone al giorno si trova nel latte materno il 25 % della concentrazione sierica). Pertanto, quando vengono somministrate alte dosi di prednisolone, si raccomanda di evitare l'allattamento con latte materno per 4 ore dopo una dose.

#### Fertilità

Dopo alte dosi di prednisolone (30 mg/giorno per almeno 4 settimane) sono stati osservati disturbi reversibili della spermatogenesi, che sono durati per vari mesi dopo aver interrotto l'assunzione del medicinale.

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

Nessuno noto.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I dati riportati in questa sezione provengono da segnalazioni effettuate dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio e da segnalazioni spontanee, pertanto non è stato possibile stimare la frequenza delle reazioni avverse.

L'incidenza degli effetti indesiderati prevedibili, tra cui la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), è correlata alla potenza relativa del farmaco, al dosaggio, ai tempi di somministrazione e alla durata del trattamento (vedere Paragrafo 4.4).

I seguenti effetti collaterali possono essere associati all'uso sistemico a lungo termine dei corticosteroidi.

#### Infezioni e infestazioni

Aumentata suscettibilità alle infezioni, infezione opportunistica, tubercolosi latente (vedere Paragrafo 4.4).

#### Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Sarcoma di Kaposi (vedere Paragrafo 4.4)

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Leucocitosi.

### Disturbi del sistema immunitario

Ipersensibilità, reazioni anafilattiche.

### Patologie endocrine

Soppressione dell'asse HPA.

Cushingoide.

Intolleranza ai carboidrati, diabete mellito esacerbato.

### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ritenzione di sodio, ritenzione di liquidi, ipopotassiemia, alcalosi da ipopotassiemia, aumento dell'appetito, squilibrio elettrolitico, proteine totali anormali.

### Disturbi psichiatrici

Dipendenza.

Disturbi affettivi: irritabilità, umore euforico, depressione dell'umore, labilità affettiva, idea suicida.

Disturbo psicotico: mania, deliri, allucinazioni, schizofrenia aggravata.

Comportamento anormale, ansia, disturbi del sonno.

Disturbo cognitivo: confusione, amnesia.

È comune e può verificarsi negli adulti e nei bambini una vasta gamma di reazioni psichiatriche, comprese le reazioni sopra menzionate. Negli adulti, la frequenza di reazioni gravi è stata stimata essere intorno al 5-6 %. Sono stati segnalati effetti psicologici della sospensione dei corticosteroidi, la cui frequenza è sconosciuta.

### Patologie del sistema nervoso

Capogiri, cefalea, peggioramento dell'epilessia.

Aumento della pressione intracranica, papilledema, epilessia.

### Patologie dell'occhio

Glaucoma, papilledema, cataratta subcapsulare posteriore, corioretinopatia, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4) esoftalmo, assottigliamento corneale, assottigliamento sclerale, infezione oculare virale, infezione oculare fungina.

### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Vertigini.

### Patologie cardiache

Rottura del miocardio (post infarto), insufficienza cardiaca congestizia.

### Patologie vascolari

Ipertensione, embolia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Singhiozzo.

Patologie gastrointestinali

Dispepsia, nausea, vomito, distensione addominale, dolore addominale, diarrea, ulcera esofagea, candidosi, pancreatite acuta.

Ulcera peptica con emorragia, ulcera peptica con perforazione.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Atrofia della cute, strie della cute, acne, telangiectasia, iperidrosi, eruzione cutanea, prurito, orticaria, irsutismo, sindrome di Stevens-Johnson.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Miopatia, osteoporosi, fratture vertebrali multiple, osteonecrosi, mialgia.

Disturbi renali e urinari

Crisi renale sclerodermica.

Tra le diverse sottopopolazioni, l'insorgenza di crisi renali sclerodermiche varia. Il rischio più elevato è stato segnalato in pazienti con sclerosi sistemica diffusa. Il rischio più basso è stato segnalato nei pazienti con sclerosi sistemica limitata (2%) e sclerosi sistemica ad esordio giovanile (1%).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Irregolarità mestruali, amenorrea.

Patologie congenite, familiari e genetiche

Porfiria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Guarigione incompleta, malessere.

Esami diagnostici

Aumento di peso, aumento della pressione intraoculare.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Rottura del tendine, contusione.

Sintomi di astinenza

Una riduzione troppo rapida del dosaggio di corticosteroide dopo trattamento prolungato può portare a insufficienza adrenocorticale acuta, ipotensione e morte (vedere Paragrafo 4.4).

Può svilupparsi anche una "sindrome da astinenza" con febbre, mialgia, artralgia, rinite, congiuntivite, noduli cutanei pruriginosi e dolorosi e calo ponderale.

In alcuni casi, i sintomi da astinenza possono comportare o assomigliare a una recidiva clinica della malattia per la quale il paziente è stato sottoposto a trattamento.

Altri effetti collaterali che possono verificarsi durante la sospensione o la modifica della terapia corticosteroidica comprendono ipertensione intracranica benigna con cefalea e vomito e papilledema causato da edema cerebrale.

Rinite o eczema latente possono slatentizzarsi.

### Popolazione pediatrica

Nella popolazione pediatrica sono stati segnalati i seguenti effetti collaterali:

Ritardo della crescita nell'infanzia, nella fanciullezza e nell'adolescenza.

Aumento della pressione intracranica con edema papillare (pseudotumor cerebri) dopo la sospensione del trattamento.

Per le reazioni psichiatriche nei bambini, consultare il paragrafo "Disturbi psichiatrici".

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio acuto è improbabile che sia necessario un trattamento.

Qualora durante la terapia prolungata con elevate dosi si verificano alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico, sarebbe opportuno adattare l'apporto di sodio e potassio. I corticosteroidi aumentano l'escrezione urinaria di calcio.

In caso di sovradosaggio, sono raccomandati il controllo clinico delle funzioni vitali del paziente, insieme alle normali misure per l'eliminazione del farmaco non assorbito (lavanda gastrica, carbone vegetale ecc.).

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: glucocorticoidi, codice ATC: H02AB06

Sintredius 1,0 mg/ml soluzione orale contiene l'equivalente di 1,0 mg/ml di prednisolone in forma di 21-fosfato disodico estere. Il prednisolone sodio fosfato è un glucocorticoide sintetico con le stesse proprietà generali del prednisolone stesso e di altri composti classificati come corticosteroidi. A parità di peso di principio attivo il prednisolone è quattro volte più attivo dell'idrocortisone.

Il prednisolone sodio fosfato è molto solubile in acqua, ed è quindi meno probabile che causi irritazioni gastriche locali rispetto al prednisolone alcol, che è soltanto leggermente solubile. Questo è un aspetto importante quando sono necessari dosaggi elevati, come nella terapia immunosoppressiva.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il prednisolone è prontamente assorbito dal tratto gastrointestinale e il picco delle concentrazioni plasmatiche viene raggiunto entro 1 o 2 ore dalla somministrazione di una dose orale. Il prednisolone plasmatico è principalmente legato alle proteine (70-90%), con legame all'albumina e alla globulina legante i corticosteroidi. L'emivita plasmatica del prednisolone, dopo una singola dose, è compresa tra le 2,5 e le 3,5 ore.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione e la clearance del prednisolone totale e non legato sono concentrazione dipendenti, e ciò è stato attribuito al legame saturabile alle proteine rispetto al range di concentrazione plasmatica terapeutica.

### Metabolismo

Il prednisolone viene estesamente metabolizzato, principalmente nel fegato. Tuttavia le vie metaboliche non sono chiaramente definite.

### Escrezione

Oltre il 90% della dose di prednisolone viene escreta nelle urine, il 7-30% come prednisolone libero e il resto recuperato sotto forma di diversi metaboliti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non vi sono dati preclinici di sicurezza che potrebbero essere rilevanti ai fini del medico prescrivente che non siano già stati inclusi in altre sezioni dell'RCP.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio, glicerolo, sodio edetato (EDTA), sodio fosfato bibasico anidro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, aroma miele, aroma vaniglia/crema, aroma mascherante, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Una volta aperto: in caso di somministrazione di dosi parziali, il contenitore aperto dovrà essere eliminato una volta estratta la dose necessaria.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Contenitori monodose in polietilene contenenti 5 ml di soluzione orale, raggruppati in strips di cinque contenitori. Tutti i contenitori aperti devono essere eliminati una volta prelevata la dose richiesta. Ogni strip è confezionata in una bustina in PET/Al/PE. Ogni scatola contiene due bustine (dieci dosi singole), un foglio illustrativo e un cucchiaino dosatore (con tacche da 1,25 ml, 2,5 ml e 3,75 ml, corrispondenti a dosi parziali).

Confezione da 10 contenitori monodose.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Per istruzioni dettagliate sull'uso consultare il Foglio illustrativo per il paziente contenuto in ogni confezione.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

### **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dompé farmaceutici S.p.A.

Via San Martino 12

20122 Milano - Italia

### **8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 042391019

### **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 febbraio 2014

### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**