

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DELTACORTENE 5 mg compresse
DELTACORTENE 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DELTACORTENE 5 mg compresse

Una compressa contiene

Principio attivo: prednisone mg 5.

Eccipienti con effetti noti: lattosio

DELTACORTENE 25 mg compresse

Una compressa contiene

Principio attivo: prednisone mg 25.

Eccipienti con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine, come terapia aggiuntiva, in episodi acuti o riacutizzazioni di affezioni di interesse reumatologico (artrite reumatoide, malattia di Still, spondiliti anchilosanti, artrite gottosa acuta).

Trattamento in riacutizzazioni o come terapia di mantenimento in casi particolari di lupus eritematosus sistemico, dermatomiosite, periartrite, cardite reumatica acuta o altre malattie del collagene.

Trattamento di condizioni allergiche gravi o debilitanti, non rispondenti ad altre terapie, come asma bronchiale, dermatiti da contatto, dermatite atopica.

Trattamento della sarcoidosi.

Trattamento di affezioni ematologiche quali anemia emolitica acquisita (autoimmune).

Trattamento palliativo di leucemie e linfomi degli adulti e leucemia acuta dell'infanzia.

Coadiuvante nel trattamento della colite ulcerosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione orale.

La dose terapeutica d'attacco, nell'adulto di peso medio, corrisponde a mg 20-30 al giorno. Questa dose iniziale può essere ridotta entro una settimana ad una dose di mantenimento mediamente di 10-15 mg al giorno.

Possono essere richiesti anche dosaggi minori in rapporto al peso corporeo ed all'età del paziente.

La posologia di mantenimento deve essere sempre la minima capace di controllare la sintomatologia; una riduzione posologica va fatta sempre gradualmente.

E' IMPORTANTE SOTTOLINEARE CHE IL FABBISOGNO CORTICOSTEROIDEO E' VARIABILE E QUINDI LA POSOLOGIA VA INDIVIDUALIZZATA TENENDO CONTO DELLA MALATTIA E DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA DEL PAZIENTE.

4.3 Controindicazioni

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

Tubercolosi.

Ulcera peptica.

Psicosi.

Herpes simplex oculare.

Infezioni micotiche sistemiche.

Osteoporosi di grado severo.

Stati di immunodeficienza.

Diabete instabile.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I corticosteroidi possono mascherare alcuni segni di infezione e durante il loro impiego si possono verificare infezioni ricorrenti.

In questi casi va valutata l'opportunità di istituire una adeguata terapia antibiotica.

Nei pazienti in terapia corticosteroidica sottoposti a particolare stress, è indispensabile un adattamento della dose in rapporto all'entità della condizione stressante.

Un eventuale stato di insufficienza surrenale secondaria, indotta dal cortisonico, può essere contenuto con una riduzione graduale delle dosi. Questo tipo di insufficienza relativa può persistere per mesi dopo la sospensione della terapia. Quindi, in qualsiasi situazione di stress che si manifestasse in questo periodo, dovrebbe essere istituita una adeguata terapia ormonale. Nei pazienti ipotiroidei o affetti da cirrosi epatica, la risposta ai corticosteroidi può essere aumentata.

Durante la corticoterapia possono manifestarsi alterazioni psichiche di vario genere: euforia, insonnia, mutamenti dell'umore o della personalità, depressione grave o sintomi di vere e proprie psicosi. Una preesistente instabilità emotiva o tendenze psicotiche possono essere aggravate dai corticosteroidi (vedere paragrafo 4.3).

L'uso di DELTACORTENE nella tubercolosi attiva va limitato ai casi di malattia fulminante o disseminata, nei quali il corticosteroide va usato con appropriata terapia antitubercolare (vedere paragrafo 4.3).

Se i corticosteroidi vengono somministrati nei pazienti con tubercolosi latente o con risposta positiva alla tubercolina, è necessaria una stretta sorveglianza in quanto si può verificare un'attivazione della malattia.

Nella corticoterapia prolungata questi pazienti devono ricevere un'adeguata chemioprolifassi.

I corticosteroidi devono essere somministrati con cautela nei seguenti casi: colite ulcerativa non specifica con pericolo di perforazione, ascessi e infezioni piogene in genere, diverticolite, anastomosi intestinali recenti, insufficienza renale, ipertensione severa, diabete stabile, osteoporosi di grado moderato, miastenia grave, ulcera peptica attiva.

Durante la terapia concomitante con warfarin, eventuali variazioni nel INR si verificano in 3-10 giorni; per questo è utile il monitoraggio dell'INR dopo l'inizio della terapia (vedere Paragrafo 4.5).

Durante il trattamento corticosteroideo i pazienti non devono essere vaccinati contro il vaiolo o con altri vaccini vivi attenuati. Altri procedimenti immunizzanti non vanno intrapresi in pazienti che ricevono corticosteroidi ad alte dosi, a causa di aumento del rischio di complicazioni neurologiche e di diminuita risposta anticorpale (vedere Paragrafo 4.5).

I corticosteroidi riducono l'effetto ipoglicemizzante degli agenti antidiabetici (sulfaniluree), pertanto è importante controllare la glicemia nel corso del trattamento (vedere Paragrafo 4.5).

Durante la terapia con glucocorticoidi, i livelli sierici di metaboliti della Vitamina D sono solitamente normali, mentre quelli del PTH sono spesso elevati, riflettendo uno stato di ipocalcemia da iperparatiroidismo secondario.

Cautela deve essere prestata durante la terapia con prednisone in relazione ai potenziali effetti sul sistema nervoso centrale (vedere Paragrafi 4.7 e 4.8).

In corso di trattamento contemporaneo con alcuni antibiotici (rifampicina) e broncodilatatori (efedrina), potrebbe essere necessario aumentare la dose di mantenimento del glucocorticoide.

In corso di trattamento contemporaneo con estrogeni o preparazioni contenenti estrogeni, o con macrolidi (eritromicina, troleandomicina) (vedere Paragrafo 4.5), potrebbe essere necessario ridurre la dose del glucocorticoide.

Crisi renale sclerodermica

Si richiede cautela in pazienti con sclerosi sistemica a causa di un aumento dell'incidenza di crisi renale sclerodermica (possibilmente 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 (creatinina s), pertanto, devono essere sottoposte a controlli

regolari. In caso di sospetta crisi renale, la pressione arteriosa deve essere sottoposta a controlli accurati.

Popolazione pediatrica

Nella primissima infanzia il medicinale va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

I bambini sottoposti a prolungata corticoterapia devono essere strettamente sorvegliati dal punto di vista della crescita e dello sviluppo.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il medicinale contiene lattosio; non è quindi adatto per i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni

Si ritiene che il trattamento concomitante con 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.

Farmaci Antiepilettici: fenobarbital, primidone, carbamazepina, fenitoina riducono l'efficacia degli steroidi sistemici, tanto da rendere necessario un aumento della dose degli steroidi.

Diltiazem: è stato dimostrato un potenziamento degli effetti indesiderati da prednisone durante la terapia concomitante con diltiazem a causa del rallentamento del metabolismo del prednisone.

Farmaci Anticoagulanti: i corticosteroidi possono sia aumentare che diminuire l'azione anticoagulante; è necessario quindi controllare strettamente i soggetti che assumono sia anticoagulanti orali che corticosteroidi. In particolare l'uso concomitante del prednisone durante la somministrazione di Warfarin, potenzia l'effetto anticoagulante di quest'ultimo con conseguente aumento dell'INR (vedere Paragrafo 4.4).

Antidiabetici (sulfaniluree): i corticosteroidi riducono l'effetto ipoglicemizzante degli agenti antidiabetici (vedere Paragrafo 4.4).

Macrolidi: l'uso concomitante di corticosteroidi durante la terapia antibiotica con macrolidi (eritromicina, troleandomicina) può determinare un aumento della concentrazione degli steroidi (vedere Paragrafo 4.4).

Agenti antinfiammatori non steroidei (FANS): i corticosteroidi possono aumentare l'incidenza e/o la gravità del sanguinamento e dell'ulcerazione gastrointestinale causate dai FANS. I corticosteroidi possono ridurre i livelli sierici di salicilato con conseguente diminuzione dell'efficacia.

Nei pazienti con ipoprotrombinemia si consiglia prudenza nell'associare l'acido acetilsalicilico ai corticosteroidi.

Vaccini: il prednisone diminuisce la risposta anticorpale ai vaccini aumentando il rischio di eventi avversi (vedere Paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza, in allattamento il medicinale va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo medico.

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

Sebbene non siano note interferenze sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari durante la terapia con prednisone, l'uso dei corticosteroidi è stato associato a disturbi psicotici, cognitivi e dell'umore (vedere Paragrafo 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA.

La frequenza è definita attraverso la seguente convenzione: [Molto comune ($\geq 1/10$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Molto raro ($< 1/10.000$) Frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)]

La frequenza e la gravità degli effetti indesiderati elencati di seguito dipende dal dosaggio e dalla durata del trattamento.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Anemia, Neutropenia, Anemia secondaria
Non comune	Trombocitopenia, Leucocitosi, Anemia microcitica, Pancitopenia, Aplasia midollare ossea.
Raro	Ematoma spontaneo.
Patologie cardiache	
Comune	Tachicardia, Patologia cardiaca.
Non comune	Scompenso cardiaco, Bradicardia.
Patologie endocrine	
Comune	Iperglicemia, Insulino resistenza.
Non comune	Diabete mellito, Diabete da steroidi, Mestruazioni irregolari, Irsutismo, Globulina legante gli ormoni sessuali maschili diminuita.
Raro	Aspetto Cushingoide, Facies lunare, Disturbo ipotalamo-ipofisario.
Molto raro	Paralisi periodica tireotossica.
Patologie dell'occhio	
Comune	Brucciore agli occhi.
Non comune	Disturbo del cristallino, Glaucoma acuto, Glaucoma ad angolo aperto, Emorragia congiuntivale, Cheratite, Ipertensione oculare, Cataratta sottocapsulare posteriore.
Raro	Cecità in un occhio, Corioretinopatia, Edema periorbitale.
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore di stomaco, Diarrea, Nausea, Vomito, Afte, Gonfiore addominale, Sensazione di bruciore allo stomaco, Dolore addominale, Crampi addominali.
Comune	Epigastralgia, Dispepsia, Gastroenterite, Gastrite, Bruciore retrosternale, Esofagite.
Non comune	Secchezza orale, Formicolio alla lingua, Costipazione, Ulcera duodenale, Melena, Emorragia gastrointestinale, Emorragia del retto, Ulcera peptica.
Raro	Ematemesi, Esofagite erosiva, Ulcera esofagea, Gastroduodenite, Perdita di denti, Denti fragili, Singhiozzo, Diverticolite, Ileo paralitico.
Non noto	Pancreatite acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Astenia, Malessere generale, Febbre.
Comune	Gonfiore della mucosa NAS, Rossore, Edema.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*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 in pazienti con sclerosi sistemica limitata (2 %) e sclerosi sistemica ad esordio giovanile (1 %).

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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In corso di terapia prolungata e con dosi elevate, se si dovesse verificare un'alterazione del bilancio elettrolitico, è opportuno adeguare l'apporto di sodio e di potassio. I corticosteroidi aumentano l'escrezione urinaria di calcio ed inibiscono il suo assorbimento intestinale (vedere Paragrafo 4.4).

In caso di sovradosaggio si raccomanda di effettuare, in concomitanza con le misure abituali per l'eliminazione del farmaco non assorbito (lavanda gastrica, carbone vegetale, ecc.), il controllo clinico delle funzioni vitali del paziente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi sistemici , non associati - glucocorticoidi; codice ATC :H02AB07.

Il prednisone, pur presentando il tipico profilo dello steroide glucocorticoide, si differenzia dal cortisone, da cui deriva per deidrogenazione in posizione 1, 2 della molecola, per la capacità di aumentare (in media di 4 volte rispetto al cortisone) tutte quelle attività farmacologiche connesse con le proprietà antireazionali di questa classe di composti. Il prednisone non possiede di per sé un'attività biologica, ma diviene attivo nell'organismo in quanto subisce, ad opera delle reductasi epatiche che riducono il chetone in posizione 11 ad ossidrilico, una rapida conversione a prednisolone che rappresenta il metabolita attivato dello steroide. In condizioni normali questo processo avviene rapidamente e totalmente a livello del fegato, tanto che prednisone e prednisolone possono essere ritenuti farmacologicamente equivalenti.

Gli studi condotti in differenti modelli sperimentali, oltre a dimostrare la notevole attività antinfiammatoria del cortisonico, hanno indicato che il prednisone è in grado di influenzare la gliconeogenesi, di stimolare la deposizione del glicogeno epatico, di determinare un effetto eosinopenizzante, di prolungare il tempo di sopravvivenza negli animali surrenectomizzati, di

proteggere i ratti dall'intossicazione acuta da albume d'uovo, di inibire la crescita ponderale e di antagonizzare le alterazioni sperimentalmente indotte nell'endotelio delle vene e dei capillari. Le esperienze condotte, infine, sull'escrezione idro-minerale, hanno dimostrato che la somministrazione di dosi terapeutiche di prednisone provoca un vantaggioso aumento della diuresi e dell'eliminazione sodica, senza stimolare l'escrezione urinaria del potassio. Come nel caso di altri glucocorticoidi, gli effetti del prednisone sull'escrezione sodica rappresentano il risultato delle variazioni che lo steroide induce sul bilancio tra il tasso di incremento della filtrazione glomerulare renale e l'incremento del riassorbimento tubulare di questo ione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il prednisone viene rapidamente assorbito nell'uomo a livello intestinale, raggiungendo il picco medio delle concentrazioni ematiche 0,5-1 ora dopo la somministrazione orale di 20 mg di prodotto. Il corticosteroide si lega alle proteine plasmatiche in una percentuale molto elevata (60 - 90%) e la biodisponibilità orale viene calcolata intorno allo 0,85% della dose somministrata. La velocità di distribuzione è stata stimata in 0,85 L/kg, l'emivita plasmatica totale e libera rispettivamente in 2,58 e 1,89 ore e l'emivita biologica in 18-36 ore. Sotto quest'ultimo profilo il prednisone possiede una emivita superiore a quella del cortisone e dell'idrocortisone e, pertanto, risulta più efficace dei glucocorticoidi naturali con effetti antinfiammatori più duraturi. Infine, la clearance totale risulta di $0,232 \text{ L h}^{-1}\text{kg}^{-1}$, mentre l'eliminazione urinaria viene stimata al 13,7% della dose somministrata. Il metabolismo del prednisone risulta simile a quello dei parenti naturali cortisone ed idrocortisone ed è comune al metabolismo generale dei glucocorticoidi. Esso inizia con l'idrogenazione del primo anello aromatico con formazione di tetraidroderivati, procede con la riduzione del gruppo chetonico in posizione 3, per pervenire alla formazione dei 17-chetosteroidi 11-ossidrilati che costituiscono la tappa fondamentale del metabolismo dei glucocorticoidi. In tale forma essi possono venire eliminati già direttamente, ma in piccola parte con le urine, mentre sono escreti in quantità maggiore e più facilmente, perché più solubili, in forma coniugata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove di tossicità per somministrazione singola eseguite con il prednisone hanno dimostrato la bassa tossicità dello steroide sia per via orale che parenterale. Con il prednisone non sono state rilevate manifestazioni tossiche in ratti trattati per via orale con dosi fino a 2 g/kg e per via sottocutanea alla dose di 500 mg/kg. Le modificazioni osservate nelle prove per somministrazioni ripetute eseguite per via orale nel ratto (30 mg/kg/die per 8 settimane più 120 mg/kg/die per altre 3 settimane) e nella scimmia *rhesus* (durata di 56 giorni e di 13 settimane con dosi fino a 20 mg/kg) sono da ricondursi ai ben noti effetti riscontrati nell'animale dopo trattamento con glucocorticoidi. Come è noto, tali

effetti (principalmente caratterizzati da alterazioni della crasi ematica, atrofia dei tessuti linfoidei, atrofia dei surreni) risultano correlati non solo alla struttura chimica propria di ciascun steroide ma anche ai dosaggi impiegati che portano ad una esagerazione della risposta farmacologica glucocorticoide. Anche i risultati delle prove di tossicità fetale condotte durante il periodo di organogenesi nel topo per via sottocutanea (dosi da 3,3 a 13 mg/kg), nel ratto per via orale (da 1 a 60 mg/kg) e nel coniglio per via orale (da 1 a 30 mg/kg) ed intramuscolare (0,625 mg/kg) hanno permesso di rilevare che le alterazioni indotte al prodotto del concepimento risultano paragonabili a quelle abitualmente osservate con altri glucocorticoidi, nelle stesse condizioni sperimentali. Per quanto riguarda, infine, i risultati delle prove di cancerogenesi condotte nel topo e nel ratto, i dati ottenuti (aumento dell'incidenza dei tumori spontanei in una sola specie animale, ratto, ed in un solo sesso, femmine) non sono stati considerati probativi a causa delle carenze del disegno sperimentale e della valutazione dei dati stessi con riferimento ai tempi di sopravvivenza degli animali, all'elevata incidenza dei tumori spontanei all'inizio delle prove, all'amalgamazione dei gruppi sperimentali e dei tipi di tumori.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

DELTACORTENE 5 mg compresse

Acido stearico; amido di mais; cellulosa microcristallina ; **lattosio**.

DELTACORTENE 25 mg compresse

Magnesio stearato; amido di mais; cellulosa microcristallina; **lattosio**.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di 10 compresse da mg 5 in blister Pvc/Al

Astuccio di 20 compresse da mg 5 in blister Pvc/Al

Astuccio di 10 compresse da mg 25 in blister Pvc/Al

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7.TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRUNO FARMACEUTICI S.p.A. - Via delle Ande, 15 - 00144 ROMA

8.NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DELTACORTENE 5 mg compresse - 10 Compresse: A.I.C.

n. 010089011

DELTACORTENE 5 mg compresse - 20 Compresse: A.I.C.

n. 010089047

DELTACORTENE 25 mg compresse - 10 Compresse: A.I.C.

n. 010089035

9.DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO