

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

URBASON 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene 4 mg di metilprednisolone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rotonde contrassegnate dalla sigla "IVD" su di una faccia e dal marchio Hoechst sull'altra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Reumatismo articolare acuto (febbre reumatica) e poliartriti croniche, manifestazioni reumatiche e reumatoidi di organi interni, vasi, occhi, cute e sierose; artrite urica; artropatia psoriasica; asma bronchiale, febbre da fieno, malattia da siero, ipersensibilità ai medicinali ed altre reazioni allergiche e tossico-allergiche; orticaria, eczemi generalizzati, dermatiti; eritrodermia, Erythematodes disseminato, dermatomiosite, pemfigo, dermatite esfoliativa; agranulocitosi, trombocitopenia, anemia emolitica acquisita, mieloblastosi, linfoadenosi, linfogranulomatosi; epatite, colite ulcerosa, sindrome adrenogenitale; sindrome nefrosica (anche in associazione al saluretico furosemide).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

In generale, il trattamento inizia con dosi relativamente alte che vengono ridotte nel corso del trattamento. Dopo il successo della fase iniziale del trattamento la dose giornaliera è ridotta gradualmente (ad intervalli da uno a diversi giorni) fino alla dose minima richiesta per ottenere un risultato soddisfacente (dose di mantenimento).

Posologia:

Nell'asma bronchiale e nelle malattie allergiche si raccomandano dosi iniziali fra 16-40 mg al giorno, mentre la dose di mantenimento è per lo più di 4-16 mg al giorno.

Nei casi leggeri di poliartrite cronica possono essere sufficienti 8-16 mg per iniziare la terapia, mentre in quelli gravi sono necessari 16-40 mg. Per mantenere il successo terapeutico è per lo più sufficiente la dose giornaliera di 4-16 mg.

Nella febbre reumatica acuta occorrono, secondo le esperienze più recenti, elevate dosi di steroidi. Pertanto la dose giornaliera di 40-80-120 mg (nei

bambini al di sotto dei 14 anni, 1,2-1,6 mg/kg) dovrebbe essere somministrata fino a quando la velocità di eritrosedimentazione e' rimasta normale per almeno una settimana; indi si diminuisce gradualmente la posologia.

Posologie notevolmente superiori, fino a dosi giornaliere di 100 mg e più, occorrono talvolta nell'Erythematodes acuto, pemfigo volgare ed in varie emopatie.

Nei pazienti trattati con prednisone o prednisolone, in caso di passaggio all'Urbason, la dose di mantenimento e' in genere l'80% della dose somministrata in precedenza, ovvero una compressa da 4 mg di Urbason corrisponde ad una compressa da 5 mg di prednisone o di prednisolone.

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

Modo di somministrazione

Le compresse non vanno ingerite a digiuno.

La ripartizione della dose durante il giorno e la durata della terapia sono lasciate al giudizio del medico che deciderà, come in ogni terapia con glucocorticoidi, in base alla gravità del quadro morboso e alla diversa risposta dei pazienti al trattamento.

Si raccomanda che la dose unica giornaliera venga assunta al mattino presto. Una volta che la dose di mantenimento sia stata stabilita si raccomanda che il paziente assuma in una volta sola al mattino una dose giornaliera doppia a giorni alterni. La durata del trattamento dipende da paziente a paziente.

4.3 Controindicazioni

Non deve essere utilizzato in pazienti con ipersensibilità al metilprednisolone o ad altri glucocorticoidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Eccetto che in terapie sostitutive o d'emergenza Urbason non deve essere somministrato in:

- pazienti con ulcere gastriche o duodenali;
- pazienti con demineralizzazione delle ossa (osteoporosi);
- pazienti con disturbi psichici;
- pazienti con glaucoma ad angolo aperto e chiuso;
- pazienti con cheratiti erpetiche;
- pazienti con alcune malattie virali come: Varicella, herpes simplex, e durante la fase virale dell'herpes zoster;
- pazienti con tubercolosi latente o manifesta e anche se solo sospettata (rischio di insorgenza della malattia fino a quel momento latente o peggioramento della patologia già in corso);
- pazienti con linfoadenopatie conseguenti a vaccinazioni con BCG;
- pazienti affetti da amebiasi;
- pazienti con micosi sistemiche;
- pazienti con poliomieliti (ad eccezione della forma bulbare encefalitica);
- per circa 8 settimane prima e 2 settimane dopo le vaccinazioni.

Si raccomanda che i pazienti trattati con dosi terapeutiche di glucocorticoidi (a parte il caso di terapia sostitutiva) non vengano vaccinati perché la risposta anticorpale potrebbe essere inadeguata o potrebbe sviluppare complicazioni neurologiche. Nel caso di infezioni gravi Urbason può essere utilizzato solo in associazione con una terapia specifica.

A causa del rischio di ritardi nella crescita Urbason deve essere somministrato ai bambini solo in caso di effettiva necessità.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso dei glucocorticoidi può indebolire il sistema immunitario provocando l'insorgenza di infezioni, alcuni microrganismi possono essere attivati con conseguente manifestazione di infezioni latenti.

I glucocorticoidi possono nascondere i segni di un'infezione rendendo la diagnosi dell'esistenza o sviluppo della stessa più difficile.

In pazienti che ricevono i glucocorticoidi per via sistemica anche in terapie sostitutive certe malattie virali come varicella, herpes simplex e durante la fase virale dell'herpes zoster possono diventare gravi.

A causa del rischio di perforazioni intestinali con peritoniti, Urbason deve essere usato solo in caso di effettiva necessità e monitorando adeguatamente i pazienti con:

- coliti ulcerative gravi con rischio di perforazione, ascessi o infiammazioni purulente;
- diverticoliti;
- recenti anastomosi intestinali.

A meno che non abbiano già avuto la varicella, bambini ed adulti dovrebbero evitare di avere contatti con persone affette da varicella o herpes zoster. Se vengono esposti a tali infezioni mentre assumono Urbason devono contattare immediatamente un medico anche in assenza di sintomi.

I pazienti con reattività alla tubercolina devono essere monitorati a causa del rischio di riattivazione. In questi pazienti è raccomandata la chemioprolifassi durante terapie a lungo termine con glucocorticoidi.

In pazienti con miastenia grave in modo particolare se ricevono dosi elevate di glucocorticoidi c'è il rischio che la malattia si aggravi, di solito entro le prime due settimane dall'inizio della terapia con il glucocorticoide. Si raccomanda pertanto che le dosi di Urbason siano basse all'inizio della terapia e che vengano incrementate gradualmente.

Le condizioni metaboliche dei pazienti diabetici devono essere monitorate e se necessario deve essere adattata la terapia antidiabetica.

In particolare dopo terapie prolungate con dosi elevate di farmaco, va considerata una possibile ritenzione idrica e di sodio. In questo caso è necessario assicurare un adeguato apporto di potassio, di cui deve essere monitorato il livello nel sangue ed un diminuito apporto di sodio.

Sono da tenere in considerazione possibili peggioramenti dell'ipertensione e delle malattie cardiache; quindi si richiede un appropriato monitoraggio dei pazienti.

Dopo somministrazione sistemica di glucocorticoidi in neonati prematuri, è stata segnalata cardiomiopatia ipertrofica. Nei neonati che ricevono glucocorticoidi sistemici, devono essere eseguiti ecocardiogrammi per monitorare la struttura e la funzione miocardica (Vedere paragrafo 4.8).

In trattamenti a lungo termine con glucocorticoidi i controlli medici includono quelli oftalmologici.

Nei pazienti ipotiroidei od affetti da cirrosi epatica, la risposta ai corticosteroidi può essere aumentata e per questo sono richiesti la diminuzione del dosaggio ed il monitoraggio dei pazienti.

È necessaria cautela nei pazienti con sclerosi sistemica a causa di una aumentata incidenza di crisi renale sclerodermica (anche fatale) con ipertensione e diminuzione della produzione urinaria osservata con una dose giornaliera di 12 mg o più di metilprednisolone,. Pertanto, in tali pazienti, la pressione arteriosa e la funzionalità renale (creatinina sierica) devono essere regolarmente monitorate. (vedere paragrafo 4.8)

Dopo somministrazione di corticosteroidi è stata riportata crisi da feocromocitoma, che può essere fatale. I corticosteroidi devono essere somministrati a pazienti con presunto o accertato feocromocitoma solo dopo un' adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio. (Vedere paragrafo 4.8).

Con i corticosteroidi è stato segnalato il verificarsi di trombosi compresa tromboembolia venosa. Ne consegue che i corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti che hanno o che possono essere predisposti alle malattie tromboemboliche.

Dosi elevate di corticosteroidi possono indurre pancreatite acuta.

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.

Effetti epatobiliari

Patologie epatobiliari sono state segnalate raramente, nella maggior parte dei casi reversibili dopo la sospensione della terapia. Di conseguenza, è necessario un monitoraggio adeguato.

Popolazione pediatrica

Dosi elevate di corticosteroidi possono indurre pancreatite nei bambini.

Avvertenze importanti su alcuni eccipienti di URBASON

URBASON contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

- Glucosidi digitalici: l'azione dei glucosidi potrebbe essere potenziata dall'ipopotassiemia.
- Diuretici: incremento dell'escrezione del potassio.
- Antidiabetici: l'effetto ipoglicemico potrebbe essere diminuito.
- Derivati cumarinici: gli effetti anticoagulanti potrebbero essere ridotti.
- Rifampicina, fenitoina e barbiturici: l'effetto corticosteroidico potrebbe essere diminuito (vedi "Effetti indesiderati").
- Rilassanti muscolari non-depolarizzanti: il rilassamento muscolare potrebbe essere prolungato.

- Estrogeni (prodotti contraccettivi): l'uso concomitante di estrogeni può ridurre il metabolismo dei corticosteroidi compreso il metilprednisolone.
- Antinfiammatori non steroidei aumentano il rischio di emorragie gastrointestinali.
- Ciclosporina: inibizione del metabolismo; incremento del rischio di convulsioni.
- Test allergici: le reazioni cutanee ai test per le allergie potrebbero essere sopresse.
- Diltiazem: inibizione del metabolismo del metilprednisolone (CYP3A4) e inibizione della P-glicoproteina. Il paziente deve essere monitorato quando inizia la terapia con metilprednisolone. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio.
- 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il metilprednisolone attraversa la placenta.

Poiché l'esperienza riguardante l'uso del metilprednisolone in gravidanza è molto limitata, Urbason va somministrato solo in caso di effettiva necessità, sotto il diretto controllo medico.

Allattamento

Il metilprednisolone viene escreto nel latte materno.

Se sono somministrate delle dosi elevate di farmaco, per ragioni cliniche, l'allattamento deve essere sospeso per evitare che il neonato ingerisca il metilprednisolone con il latte materno.

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

Alcuni effetti indesiderati (diminuzione della capacità visiva, insorgenza di una opacizzazione del cristallino, aumento della pressione endoculare, vertigini ed emicrania) possono diminuire la capacità di concentrazione e reazione dei pazienti costituendo un rischio in tutte quelle situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (guidare la macchina o utilizzare dei macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

In corso di terapia corticosteroidea, specie per trattamenti intensi e prolungati, possono manifestarsi alcuni fra i seguenti effetti:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Malattie del sangue, ritardi nei processi di cicatrizzazione, leucocitosi (frequenza non nota), tendenza alla trombocitosi

Disturbi del sistema immunitario

In casi rari possono verificarsi reazioni di ipersensibilità. Le reazioni di ipersensibilità includono lo shock che può insorgere dopo somministrazione parenterale ed in particolare in pazienti con asma bronchiale o che hanno subito un trapianto di rene.

Diminuzioni della risposta immunitaria ed incremento del rischio di infezioni. Alcune malattie virali come: varicella, herpes simplex e l'herpes zoster possono diventare gravi.

Patologie endocrine

Alterazione nella secrezione degli ormoni sessuali (possibile amenorrea, aumento della crescita dei capelli, diminuzione della potenza sessuale); inattivazione o atrofia dell'attività corticosurrenale, ritardo nella crescita nei bambini; crisi da feocromocitoma (effetto della classe dei corticosteroidi) (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Distribuzione anormale del grasso corporeo come nel caso della facies lunare, obesità, lipomatosi epidurale (frequenza non nota), molto raramente lipomatosi epicardica e mediastinica; aumento del peso corporeo.

Ritenzione di sodio ed accumulo di acqua nei tessuti, incremento dell'escrezione del potassio con possibile ipopotassiemia, aumento della glicemia, diabete steroideo, variazioni della frazione sierica dei lipidi, incremento del metabolismo proteico accompagnato dall'aumento dell'urea.

Disturbi psichiatrici

Sviluppo o aggravamento di disordini psichici come ad esempio: euforia, sbalzi d'umore, cambio della personalità, depressione grave, manifestazione di psicosi, vertigini, cefalea e disturbi del sonno.

Patologie del sistema nervoso

Convulsioni cerebrali, aumento della pressione endocranica con papilledema (pseudotumor cerebri)

Patologie dell'occhio

Opacizzazione del cristallino, aumento della pressione endoculare, corioretinopatia (frequenza non nota), visione offuscata (frequenza non nota) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie cardiache

Aumento delle congestioni polmonari in pazienti infartuati.

Cardiomiopatia ipertrofica in neonati prematuri (frequenza non nota).

Patologie vascolari

Incremento del rischio di trombosi, eventi trombotici (frequenza non nota), ipertensione, trombocitopenia.

Patologie gastrointestinali

Sviluppo di ulcere gastriche e duodenali; perforazioni gastriche e duodenali, con peritoniti.

Pancreatite (frequenza non nota).

Patologie epatobiliari

Aumento degli enzimi epatici

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Alterazioni della cute (atrofia, strie, acne e sanguinamenti). In casi rari può verificarsi eruzione cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Rottura del tendine (tendine d'Achille), specialmente in pazienti con disturbi metabolici quali: uremia o diabete mellito. Indebolimento muscolare. In pazienti affetti da miastenia grave possono verificarsi dei peggioramenti dell'indebolimento muscolare e crisi miasteniche gravi. Miopatie acute possono essere aggravate dall'uso di rilassanti non depolarizzanti.

Patologie renali e urinarie:

Crisi renale sclerodermica(frequenza non nota).

*La prevalenza della crisi renale sclerodermica varia tra le diverse sottopopolazioni. Il più alto rischio è stato riportato in pazienti con sclerosi sistemica diffusa. Il rischio più basso è stato riportato in pazienti con sclerosi sistemica limitata e sclerosi sistemica giovanile.

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.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di intossicazione acuta. Comunque, ove si mostrasse necessario, è opportuno eseguire la lavanda gastrica e controllare gli eventuali sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

*Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi sistemici, glucocorticoidi:
codice ATC: H02AB04.*

Meccanismo d'azione:

Il metilprednisolone ha un'influenza dose dipendente, sul metabolismo in quasi tutti i tessuti; nell'intervallo fisiologico di concentrazione, questi effetti sono indispensabili per mantenere l'omeostasi dell'organismo a

riposo ed in condizioni di stress ed anche per regolare il sistema immunitario.

Terapia sostitutiva:

Dosi fisiologiche di metilprednisolone rimpiazzano il cortisolo endogeno in caso di disfunzioni adrenocorticali; a queste dosi si ha anche influenza sul metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi. 8 mg di metilprednisolone sono equivalenti a 40 mg di cortisolo. Data la quasi totale assenza di effetti mineralocorticoidi del metilprednisolone occorre somministrare simultaneamente un mineralocorticoide nelle terapie sostitutive quando c'è un totale blocco delle funzioni adrenocorticotrope.

Quando è necessario somministrare dosi elevate di Urbason in terapie sostitutive, il metilprednisolone ha un effetto antinfiammatorio rapido ed un effetto immunosoppressore ritardato.

Inibisce la chemiotassi e l'attività delle cellule del sistema immunitario come anche il rilascio e gli effetti dei mediatori delle reazioni immunitarie, per esempio l'enzima lisosomiale ed i leucotrieni. Nell'ostruzione bronchiale gli effetti dei broncodilatatori beta-mimetici sono potenziati.

Terapie lunghe e con dosi elevate inducono una riduzione della funzionalità del sistema immunitario e della parte corticale del surrene.

Gli effetti mineralotropi del metilprednisolone sono molto limitati.

Effetti sulle patologie ostruttive delle vie aeree:

L'effetto del metilprednisolone in queste patologie è completamente attribuibile alla sua capacità d'inibizione dei processi infiammatori, alla soppressione o prevenzione di edemi della mucosa, all'inibizione della broncocostrizione, all'inibizione o limitazione della produzione di muco ed anche alla riduzione della viscosità del muco stesso. Questi effetti si basano sul seguente meccanismo: stabilizzazione delle membrane, miglioramento della risposta della muscolatura bronchiale ai β_2 simpaticomimetici, riduzione delle reazioni di tipo I dopo una settimana di terapia.

Durata degli effetti:

La durata dell'effetto è più elevata del tempo di permanenza nel siero; infatti l'effetto persiste per dosi intermedie, dalle 12 fino alle 36 ore seguenti la somministrazione orale o endovenosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale di Urbason il picco di concentrazione sierica del metilprednisolone è raggiunto entro 1,5 ore ed il $t_{1/2}$ è circa 2/3 ore. Il 77% del farmaco è legato a proteine, indipendentemente dal dosaggio. Il legame avviene con l'albumina e non con la transcortina.

Il metilprednisolone è metabolizzato per la maggior parte nel fegato, i metaboliti (11-cheto e 20 idrossi derivati) sono inattivi come ormoni ed escreti principalmente per via renale (approssimativamente l'85% della dose somministrata compare nelle urine entro 10 ore e circa il 10% nelle feci). Dopo la somministrazione orale di Urbason, meno del 10% del metilprednisolone è escreto immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta:

La DL₅₀ del metilprednisolone per os è superiore a 40 mg/kg nel cane mentre, nei ratti è maggiore di 4000 mg/kg di peso corporeo.

Tossicità cronica:

In studi nell'animale sono stati osservati i seguenti effetti farmacodinamici: policitemia, linfopenia, atrofia del timo e della parte corticale del surrene e incremento dell'immagazzinamento epatico del glicogeno.

Trattamenti cronici con dosi elevate (3-10 mg/kg di peso corporeo al giorno) inducono la riduzione della risposta immunitaria, riducono l'attività del midollo osseo, provocano l'atrofia dei muscoli scheletrici, influenzano il peso dei testicoli e delle ovaie (cani: pesi testicolari ridotti, ratto: pesi testicolari e ovarici incrementati) e diminuzione del peso della prostata (cane) e della spermatocisti (ratto), polidipsia, diarrea e peggioramento delle condizioni generali.

Cancerogenesi:

Non sono disponibili studi a lungo termine sugli animali riguardanti gli effetti cancerogeni del metilprednisolone.

Mutagenesi:

La mutagenicità del metilprednisolone non è stata completamente indagata. Il test di AMES è negativo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, amido di mais, talco, silicio biossido colloidale e magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC bianco opaco e alluminio, termosaldati; 10 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il tipo di confezionamento primario e/o secondario non prevede istruzioni particolari per l'uso e per l'impiego.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n.:024001012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

27 Dicembre 1966

Data del rinnovo più recente:

1 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco