



PREDNISOLON
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
SOLUCAO ORAL
1 mg/mL

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

PREDNISOLON
fosfato sódico de prednisolona

APRESENTAÇÃO

Solução oral 1mg/mL: frasco com 100 mL + copo medida.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

PREDNISOLON 100 mL:

Cada 1 mL de solução oral contém 1,34 mg de fosfato sódico de prednisolona equivalente a 1 mg de prednisolona base.

Excipientes: metilparabeno, sorbitol (solução 70%), edetato dissódico, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico (anidro), essência de framboesa, água purificada.

A solução oral de PREDNISOLON não contém corante ou álcool.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

Desordens Endócrinas: insuficiência adrenocortical primária ou secundária (hidrocortisona ou cortisona na primeira escolha; os análogos sintéticos poderão ser utilizados em associação com mineralocorticoídes quando necessário; em lactentes a suplementação mineralocorticoide é de particular importância): hiperplasia adrenal congênita; hipercalcemia associada ao câncer; tireoidite não supurativa.

Desordens reumáticas: como terapia auxiliar para administração de curto prazo (para o paciente superar um episódio agudo ou exacerbação) em: artrite psoriásica; artrite reumatoide, inclusive artrite reumatoide juvenil (casos selecionados poderão necessitar de terapia de manutenção em doses baixas); espondilite anquilosante; bursite aguda e subaguda; tenosinovite inespecífica aguda; artrite gotosa aguda; osteoartrite pós-traumática; sinovite osteoartrítica; epicondilite.

Colagenoses: durante uma exacerbação ou como terapia de manutenção em casos selecionados de lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite (polimiosite) sistêmica; cardite reumática aguda.

Doenças dermatológicas: pênfigo; dermatite herpetiforme bolhosa; eritema multiforme severo (síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micose fungoide; psoríase severa; dermatite seborreica severa.

Condições alérgicas: controle de condições alérgicas severas ou incapacitantes não responsivas aos meios convencionais de tratamento em: rinite alérgica sazonal ou perene; asma brônquica; dermatite de contato; dermatite atópica; doença do soro; reações de hipersensibilidade a fármacos.

Doenças oculares: graves processos inflamatórios e alérgicos, agudos ou crônicos envolvendo o olho e seus anexos, tais como: conjuntivite alérgica; ceratite; úlcera marginal alérgica da córnea; herpes zoster oftalmico; irite e iridociclite; coriorretinite; inflamação do segmento anterior; coroidite e uveite posterior difusa; neurite ótica; oftalmia simpática.

Doenças respiratórias: sarcoidose sintomática; síndrome de Loëffler não controlável por outros meios; berilose; tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada quando utilizado concomitantemente à quimioterapia antituberculosa adequada; pneumonite por aspiração.

Desordens hematológicas: púrpura trombocitopênica idiopática em adultos; trombocitopenia secundária em adultos, anemia hemolítica adquirida (autoimune); eritroblastopenia (anemia eritrocítica); anemia hipoplásica (eritroide) congênita.

Neoplasias: para o tratamento paliativo de: leucemias e linfomas em adultos; leucemia aguda na infância.

Estados edematosos: para induzir a diurese ou remissão da proteinúria da síndrome nefrótica idiopática, sem uremia, ou aquela devida ao lúpus eritematoso.

Doenças gastrintestinais: para auxiliar o paciente a superar um período crítico da doença em: colite ulcerativa, enterite regional.

Sistema nervoso: exacerbações agudas de esclerose múltipla.

Miscelânea: meningite tuberculosa com bloqueio subaracnóide ou bloqueio eminentes, quando utilizada concomitantemente à quimioterapia antituberculosa apropriada; triquinose com envolvimento neurológico ou miocárdico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A prednisolona tem dentre as suas indicações o tratamento de desordens glandulares como a doença de Addison. É amplamente utilizada, sendo geralmente usada em dose única pela manhã. Tem como vantagem em comparação à hidrocortisona, a posologia uma vez ao dia. Estudo realizado por Bleicken et al (2008) analisou 427 pacientes em uso de prednisolona para o tratamento de insuficiência adrenal e comparou com um grupo controle de pacientes que usavam hidrocortisona. O resultado demonstrou que os pacientes que usaram prednisolona como terapia de reposição de glicocorticoide apresentaram um estado subjetivo de saúde (subjective health status) semelhante aos que usaram hidrocortisona ⁽¹⁾.

Estudo multicêntrico com 250 pacientes comparou pacientes em uso de um DMARD isolado em relação a pacientes fazendo uso de um DMARD associado à prednisolona. Este estudo teve duração de 2 anos e demonstrou que o uso da prednisolona, em baixas doses, associada ao DMARD retardou a progressão de lesão radiológica em paciente com artrite reumatoide inicial, promovendo uma alta taxa de remissão e sendo bem tolerado ⁽²⁾.

Estudo realizado por Cattermole et al (2009) procedeu a uma análise econômica de estudos randomizados comparando o tratamento de pacientes com artrite gotosa em uso de indometacina ou prednisolona e chegou à conclusão de que o uso da prednisolona no tratamento de pacientes com artrite gotosa por 5 dias é tão eficaz quanto o tratamento com a indometacina, além de ser mais custo-efetivo, devendo ser a primeira opção no tratamento desta condição clínica ⁽³⁾.

O lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença do colágeno, de origem auto-imune e que tem dentro das suas manifestações clínicas o aparecimento da nefrite Lúpica. Estudo de metanálise realizado por Flancetal (2004) mostrou que o uso de glicocorticoídes, dentre eles a prednisolona, associado à ciclosporina tem se mostrado a melhor opção para que se preserve a função renal em pacientes com nefrite lúpica proliferativa ⁽⁴⁾.

O uso de corticoide sistêmico é recomendado no tratamento de quadro asmático em exacerbação que não responde satisfatoriamente à terapia isolada com o uso inalatório de medicamentos β 2 agonistas. Dentre os corticoides, a prednisolona se mostra como uma opção terapêutica conhecidamente eficaz ⁽⁵⁾ e cuja apresentação farmacêutica em solução oral facilita sua administração em crianças pequenas ⁽⁶⁾. Além disso, não parece haver um ganho no uso de corticoide intravenoso em comparação ao corticoide oral ⁽⁵⁾.

Segundo guideline publicado por Zuberbier et al (2009), o uso do corticoide sistêmico, entre eles a prednisolona, é preconizado no tratamento da urticária em exacerbação, por um período curto de 3 a 7 dias, onde não houve resposta satisfatória após o uso do anti-histamínico de 2^a Geração ⁽⁷⁾.

A prednisolona tem sido usada no tratamento de quadros dermatológicos como no caso descrito por Booker (2009), onde uma paciente de 41 anos de idade desencadeou Síndrome de Stevens-Johnson após fazer uso de um produto para cabelo. A prednisolona foi usada para o tratamento da doença, além das medidas de suporte, e que

culminaram com a melhora do quadro clínico. Deste mesmo modo a prednisolona tem sido utilizada no tratamento de outras afecções dermatológicas que acometem pele e membranas mucosas ⁽⁸⁾.

Estudo realizado por Oshitani (1995) demonstrou a eficácia da prednisolona oral no tratamento de pacientes com colite ulcerativa ⁽⁹⁾.

O uso de corticoide tem sido descrito como parte do tratamento de doenças mieloproliferativas, entre elas os linfomas. Hamblin (2001) destaca o uso da prednisolona associada a outras medicações no tratamento da leucemia linfocítica crônica ⁽¹⁰⁾.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A prednisolona é um glicocorticoide sintético com as propriedades gerais dos corticosteroides. Comparado à hidrocortisona, a prednisolona possui uma atividade glicocorticoide e anti-inflamatória três vezes mais potente, porém é consideravelmente menos ativa no que diz respeito à sua atividade mineralocorticoide.

A prednisolona, assim como a hidrocortisona, é um potente agente terapêutico que influencia a atividade bioquímica da maioria dos tecidos corpóreos.

O mecanismo de ação dos corticosteroides parece ser por controle da síntese das proteínas. Os corticosteroides reagem com os receptores de proteínas no citoplasma das células sensíveis na maioria dos tecidos para formar um complexo receptor-esteroide.

Propriedades farmacocinéticas

O fosfato sódico de prednisolona é um pró-fármaco, hidrolisado in vivo para prednisolona, pela fosfatase alcalina em toda parede intestinal antes da absorção.

A prednisolona é rapidamente e bem absorvida ($t_{máx} = 1-2$ horas) pelo trato gastrintestinal após sua administração oral; 90-95% da prednisolona liga-se às proteínas plasmáticas, tanto menos em doses maiores. O volume aparente de distribuição para a prednisolona livre é $1,5 \pm 0,2$ L/kg.

A prednisolona é eliminada do plasma com meia-vida de 2 a 4 horas. A prednisolona é metabolizada principalmente no fígado. Aproximadamente 7-15% de uma dose oral de prednisolona é excretada na urina como prednisolona inalterada, sendo o restante recuperado como metabólitos, incluindo sulfatos e conjugados glicuronídeos.

Carcinogenicidade/Mutagenicidade

Em ratos machos, a administração de prednisolona com água em nível de dose diária de 0,4mg/kg durante 2 anos causou um aumento na incidência de tumores hepatocelulares. Resultados similares foram obtidos com a acetonida de triancinolona e budesonida, indicando um efeito da classe dos glicocorticoídes. A resposta hepatocarcinogênica a estes fármacos não parece ser relacionada à atividade genotóxica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PREDNISOLON é contraindicado em infecções não controladas; infecções micóticas sistêmicas; e também em casos de hipersensibilidade conhecida a prednisona, prednisolona ou a qualquer componente da fórmula.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se fazer uma avaliação risco/ benefício para cada paciente quanto à dose e à duração do tratamento e quanto ao uso diário ou intermitente da medicação, visto que complicações devidas ao tratamento com glicocorticoídes são dependentes da concentração da dose e da duração do tratamento.

Durante a terapia de longo prazo com corticosteroide, podem ocorrer supressão e atrofia da adrenal e a secreção de corticotropina pode ser suprimida. A duração do tratamento e a dose são fatores importantes na determinação da supressão do eixo pituitário adrenal e na resposta ao estresse no término do tratamento com esteroide. A suscetibilidade do paciente à supressão é também variável. Alguns pacientes podem recuperar rapidamente a sua função normal. Em outros, a produção de hidrocortisona em resposta ao estresse das infecções, operações

cirúrgicas ou acidentes pode ser insuficiente, resultando em óbito. Portanto, a interrupção dos corticosteroides sempre deve ser feita de forma gradativa.

A interrupção abrupta do tratamento com corticosteroide pode precipitar insuficiência adrenal aguda (vide REAÇÕES ADVERSAS). Em alguns casos, os sintomas da interrupção podem simular a recidiva clínica da doença para a qual o paciente tenha sido tratado.

Como a prednisolona apresenta pequena atividade de retenção de sódio, os primeiros sinais habituais de superdosagem da hidrocortisona (ex.: aumento do peso corpóreo devido à retenção de líquidos) não são índices confiáveis de superdosagem da prednisolona. Devido a este fato, é recomendado que os níveis de dosagem não sejam excedidos e que todos os pacientes que estejam utilizando prednisolona fiquem sob cuidadosa supervisão médica. Todas as precauções pertinentes ao uso da hidrocortisona devem ser aplicadas ao PREDNISOLON.

Cautela nas circunstâncias a seguir:

Em casos de colite ulcerativa não-específica, se houver probabilidade de perfuração, abcesso ou outras infecções piogênicas iminentes. O medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com diverticulite, anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão e miastenia gravis, quando esteroides são utilizados como terapia direta ou adjuvante.

Em pacientes com epilepsia, diabetes mellitus, uremia e na presença de função cardíaca diminuída ou insuficiência cardíaca congestiva (vide REAÇÕES ADVERSAS).

A possibilidade de desenvolvimento de osteoporose deve ser uma consideração importante no início e na manutenção do tratamento com corticosteroide, especialmente no período pós-menopausa (vide REAÇÕES ADVERSAS).

O risco de ulceração gastrintestinal ou hemorragia é aumentado quando o álcool é utilizado concomitantemente aos glicocorticoides.

Embora estudos clínicos controlados tenham demonstrado que os corticosteroídes são eficazes na rapidez da resolução de exacerbações agudas de escleroses múltiplas, eles não demonstram que os corticosteroídes afetam o último resultado ou a história natural da doença. Os estudos demonstram que doses relativamente elevadas de corticosteroídes são necessárias para demonstrar um efeito significativo.

O uso prolongado de corticosteroídes pode provocar catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão do nervo óptico e pode intensificar o estabelecimento das infecções oculares secundárias causadas por fungos ou vírus. Os corticosteroídes devem ser usados com cautela nos pacientes com herpes simples ocular, devido à possível perfuração da córnea.

O tratamento com glicocorticoide sistêmico pode causar coriorretinopatia, que pode levar a distúrbios visuais incluindo perda da visão. O uso prolongado de glicocorticoide sistêmico, mesmo em baixa dose, pode causar coriorretinopatia.

Os corticosteroídes podem mascarar alguns sinais de infecções (tais como: febre e inflamação) e novas infecções podem aparecer durante o seu uso. O uso de corticosteroídes pode diminuir a resistência e pode haver incapacidade em se localizar a infecção. A suscetibilidade à infecção não é específica para qualquer bactéria ou patógeno fúngico.

Os pacientes não devem receber vacinas de vírus vivos enquanto estiverem sob tratamento com corticosteroide. Outros procedimentos de imunização não devem ser utilizados nos pacientes em tratamento com corticosteroídes, especialmente em doses elevadas, devido aos possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta imunológica. Procedimentos de imunização podem ser realizados em pacientes que estejam recebendo corticosteroídes como terapia de reposição.

Adultos recebendo tratamento com corticosteroídes imunossupressores e que não tenham contraído doenças como varicela e sarampo, devem ter cautela especial para evitar estas exposições. Em caso de exposição, pode-se usar terapia com imunoglobulina anti-varicela-zoster (VZIG) ou “pool” de imunoglobulina intravenosa (IVIG),

quando apropriado. Em caso de desenvolvimento de varicela, pode ser considerado o tratamento com agentes antivirais.

Foi relatado Sarcoma de Kaposi em pacientes recebendo corticoterapia.

A descontinuação dos corticosteroides pode resultar em debilitação clínica.

Cuidados a serem considerados antes do uso de PREDNISOLON:

Durante o tratamento de longo prazo, devem-se realizar estudos laboratoriais e metabólicos. A retenção de líquidos deve ser monitorada pelo balanço de líquidos e pesagem diária. Pode ser necessário reduzir a ingestão de sódio para menos do que 1 g diário e também de suplementos de potássio.

Gravidez e lactação

Nas experiências realizadas com animais, os corticosteroides demonstraram causar malformações de diversos tipos (fenda palatina, malformações esqueléticas) e aborto. Estes resultados não parecem ser relevantes em humanos.

Após tratamento de longo prazo, foi relatada redução da placenta e do peso fetal em animais e em humanos.

Devido à possibilidade de supressão do córtex adrenal do recém-nascido, após tratamento prolongado da mãe, deve-se considerar com cautela o risco ao feto quando da prescrição de corticosteroides a mulheres grávidas.

No período pré-parto, o uso de corticosteroides em curto prazo, para a prevenção da síndrome de insuficiência respiratória, não causou risco ao feto ou ao recém-nascido.

Edema pulmonar materno com tocólise e excesso de líquidos foram relatados com o uso de PREDNISOLON.

O fármaco é excretado no leite materno; portanto, a administração a lactantes não é recomendada.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais

É recomendada cautela em pacientes idosos, pois eles são mais suscetíveis às reações adversas.

As crianças que utilizam esteroides em longo prazo devem ser cuidadosamente observadas em relação ao aparecimento de reações adversas graves potenciais, como: obesidade, retard no crescimento, osteoporose e supressão adrenal.

As crianças tratadas com medicamentos imunossupressores são mais suscetíveis a infecções do que as crianças saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem apresentar consequências mais graves ou até mesmo fatais em crianças recebendo tratamento com corticosteroides imunossupressores. Nestas crianças, ou em adultos que não tenham contraído estas doenças, deve-se ter cautela especial para evitar tal exposição. Se ocorrer exposição, pode-se usar terapia com imunoglobulina anti-varicela-zoster (VZIG) ou “pool” de imunoglobulina intravenosa (IVIG), quando apropriado. Em caso de desenvolvimento de varicela, pode ser considerado o tratamento com agentes antivirais.

Nos pacientes com insuficiência hepática, pode ser necessária uma redução da dose. No tratamento de doenças hepáticas crônicas ativas com PREDNISOLON, as principais reações adversas, como fratura vertebral, diabete, hipertensão, catarata e síndrome de Cushing, ocorreram em cerca de 30% dos pacientes.

Nos pacientes com hipotireoidismo e naqueles com cirrose existe efeito acentuado dos corticosteroides

Pacientes com tuberculose ativa ou quiescente duvidosa, não devem utilizar PREDNISOLON, exceto como adjuvante ao tratamento com fármacos tuberculostáticos, pois pode ocorrer recidiva da doença. A quimioprofilaxia é indicada durante o tratamento prolongado com corticosteroide.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- medicamento-medicamento

Com base no seu potencial de significância clínica, foram selecionadas as seguintes interações medicamentosas com corticosteroides: antiácidos; agentes antidiabéticos (oral ou insulina); glicosídeos digitálicos; diuréticos; fármacos que induzem as enzimas microsómicas hepáticas, tais como: barbitúricos, fenitoína e rifampicina; suplementos de potássio; ritodrina; medicações ou alimentos contendo sódio; somatropina; vacinas de vírus vivos ou outras imunizações.

Convulsões foram relatadas durante o uso concomitante de metilprednisolona e ciclosporina. Visto que o uso concomitante destes agentes resulta em inibição mútua do metabolismo, é possível que os efeitos adversos associados ao uso isolado de cada medicamento sejam mais propensos a ocorrerem.

Os fármacos que induzem as enzimas hepáticas, tais como fenobarbital, fenitoína e rifampicina, podem aumentar o “clearance” dos corticosteroides e podem requerer aumento da dose de corticosteroide para atingir a resposta desejada.

Fármacos como troleandomicina e cetoconazol podem inibir o metabolismo dos corticosteroides e consequentemente diminuir o seu “clearance”. Portanto, a dose de corticosteroide deve ser adequada para evitar toxicidade esteroidal.

Pode ocorrer aumento do risco de toxicidade com salicilatos quando da interrupção da corticoterapia. Pacientes portadores de hipoprotrombinemia devem ter cautela quando do uso concomitante de aspirina com corticosteroides.

O efeito dos corticosteroides sobre os anticoagulantes orais é variável. Foram observados tanto aumento como diminuição dos efeitos dos anticoagulantes, quando administrados concomitantemente a corticosteroides. Portanto, os índices de coagulação devem ser monitorados para manter o efeito anticoagulante desejado.

Em pacientes tratados com corticosteroides sistêmicos, o uso de relaxantes musculares não-despolarizantes pode resultar em relaxamento prolongado.

O uso concomitante de estrogênios pode diminuir o metabolismo dos corticosteroides, incluindo a hidrocortisona. A necessidade de corticosteroide pode ser reduzida em pacientes que utilizam estrogênios (por exemplo: medicamentos contraceptivos).

- medicamento-sustância química, com destaque para o álcool

O risco de ulceração gastrintestinal ou hemorragia é aumentado quando o álcool é utilizado concomitantemente com os glicocorticoides.

- medicamento-exame laboratorial

Os glicocorticoides podem diminuir a absorção de I_{131} e as concentrações de iodo ligado às proteínas, dificultando a monitoração da resposta terapêutica dos pacientes recebendo medicamento para tireoidite.

Os glicocorticoides podem produzir resultados falso-negativos no teste de tetrazólio nitroazul (NBT) para infecções bacterianas sistêmicas. Os glicocorticoides podem suprimir as reações de testes cutâneos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PREDNISOLON deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

PREDNISOLON é uma solução transparente, incolor a levemente amarelada. Possui odor e sabor framboesa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PREDNISOLON deve ser administrado por via oral com o auxílio do copo medida que acompanha o medicamento.

A dose inicial de PREDNISOLON por via oral poderá variar de 5 a 60 mL (5 a 60 mg de prednisolona básica) por dia dependendo da doença específica em tratamento.

Em situações de menor gravidade, doses mais baixas podem ser suficientes, enquanto que determinados pacientes necessitam de doses iniciais mais elevadas.

A dose inicial deverá ser mantida ou ajustada até que se observe uma resposta clínica favorável. Se após um período razoável de tempo não houver uma resposta clínica favorável, o tratamento com a prednisolona deverá ser interrompido e o paciente transferido para outra terapia apropriada.

Deve ser enfatizado que as necessidades posológicas são variáveis e devem ser individualizadas tendo por base a gravidade da doença e a resposta do paciente ao tratamento.

Após a obtenção de uma resposta favorável, a dose de manutenção deverá ser determinada diminuindo gradativamente a dose inicial a intervalos apropriados, até atingir a dose mínima efetiva.

A observação constante do paciente em relação à posologia é necessária.

Dentre as situações que tornam necessário o ajuste de dosagem incluem-se as alterações do quadro clínico por remissão ou exacerbação da doença, a resposta individual do paciente à medicação e o efeito da exposição do paciente a situações estressantes não diretamente relacionadas à doença sob tratamento. Neste último caso, poderá ser necessário o aumento da dose de prednisolona por um período de tempo adequado à condição do paciente.

Caso seja necessário interromper o tratamento com PREDNISOLON após um longo período de tempo, recomenda-se que a dose seja reduzida gradualmente, e nunca abruptamente.

A prednisolona encontra-se na fórmula como fosfato sódico de prednisolona, sendo que 1 mg de prednisolona equivale a 1,34 mg de fosfato sódico de prednisolona.

Procedimentos terapêuticos que devem ser realizados em todo tratamento com corticosteroides:

A dose deve ser reduzida ou descontinuada gradualmente quando o medicamento for administrado por mais do que alguns dias para evitar o risco de insuficiência adrenal relativa (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

É essencial uma supervisão contínua do paciente após a finalização do tratamento com corticosteroide, pois pode ocorrer recidiva de graves manifestações da patologia para a qual o paciente foi tratado.

Em geral, a dose inicial deve ser mantida ou ajustada até que a resposta seja observada. A dose deve então ser gradualmente reduzida até que se alcance a menor dose que mantém uma resposta clínica adequada.

Posologia em casos especiais**Estresse e Doença intercorrente**

Nos pacientes sob tratamento prolongado com corticosteroide sujeitos ao estresse por trauma ou infecção, geralmente, a dose de esteroide deve ser aumentada para cobrir o período de estresse. .

Para infecções moderadas sem febre, nenhum aumento é necessário. Para infecções mais graves, a dose de prednisona/ prednisolona deve ser duplicada (para um máximo de 20 mg ao dia, caso a dose usual seja inferior a esta).

Insuficiência adrenocortical

Insuficiência adrenocortical secundária induzida por medicamentos pode ser resultante de uma retirada muito brusca de corticosteroides e pode ser minimizada pela redução gradual da dose (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Este tipo de insuficiência relativa pode persistir durante meses após a descontinuação do tratamento; portanto, em qualquer situação de estresse durante este período, pode ser necessário retomar a terapia hormonal. Se o paciente já está recebendo esteroides, pode ser necessário aumento de dose.

Não há estudos dos efeitos de PREDNISOLON administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$).

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$).

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

Efeitos prejudiciais são pouco prováveis de ocorrerem com a administração a curto prazo de PREDNISOLON, mesmo em altas doses. A maioria das reações adversas dos corticosteroides são aquelas resultantes de interrupção ou de uso prolongado em doses elevadas.

Os efeitos adversos associados ao uso dos corticosteroides em doses elevadas necessárias para produzir a resposta terapêutica são resultantes da ação excessiva sobre o balanço de eletrólito: ação excessiva em outros aspectos do metabolismo incluindo gliconeogênese; ação sobre a reconstituição tecidual e cicatrização e efeito inibitório da secreção de corticotropina pela glândula pituitária anterior. A alteração do balanço hidroeletrólítico manifesta-se na retenção de sódio com edema e hipertensão e na excreção aumentada de potássio com o desenvolvimento de alcalose hipopotassêmica. Em casos extremos, pode induzir insuficiência cardíaca.

Alterações no balanço eletrolítico são naturalmente comuns com corticotropinas, cortisona, desoxicortona e hidrocortisona, mas ocorrem menos frequentemente com derivados sintéticos como a prednisona e prednisolona. Outros efeitos metabólicos incluem mobilização de cálcio e fósforo, com osteoporose e fraturas espontâneas; depleção de nitrogênio e hiperglicemias, com acentuação ou precipitação de estado diabético. As necessidades de insulina dos pacientes diabéticos são aumentadas e frequentemente ocorre aumento do apetite.

Os efeitos sobre a reconstituição tecidual manifestam-se como ulceração péptica com hemorragia e perfuração, retardando a cicatrização de feridas e aumentando a predisposição para infecção. Foi relatado aumento na suscetibilidade para todos os tipos de infecções, incluindo septicemia, infecções fúngicas e virais.

Doses elevadas de corticosteroides ou corticotropinas podem produzir sintomas típicos de hiperatividade do córtex adrenal, como “cara de lua”, “corcova de búfalo”, estrias e acne, algumas vezes levando ao desenvolvimento completo da síndrome de Cushing. Se a administração do hormônio for imediatamente descontinuada na presença destes sintomas, eles são geralmente reversíveis, mas a brusca descontinuação pode ser perigosa. A dose de corticosteroide necessária para causar diminuição ou ausência da corticotropina no sangue, com consequente atrofia do córtex adrenal e o tempo necessário para isto ocorrer são variáveis. A insuficiência adrenal aguda, com perda de consciência, pode ocorrer durante o tratamento prolongado ou na interrupção do tratamento e pode ser precipitada por infecção ou trauma.

Foi relatado retardo do crescimento em crianças e neste aspecto a cortisona apresenta 1/10 da potência quando comparada à prednisona e prednisolona. Outros efeitos tóxicos incluem alterações mentais e neurológicas, hipertensão intracraniana e na redução abrupta da dose durante o tratamento de artrite reumatoide, fatalidades atribuídas a lesões de pequenas artérias e arteríolas similares à poliarterite.

Infecções podem ser mascaradas, visto que os corticosteroides apresentam propriedades anti-inflamatórias e antipiréticas acentuadas e podem produzir sensação de bem-estar. A administração dos corticosteroides pode

também causar redução no número de linfócitos circulantes. Fraqueza muscular é um efeito adverso ocasional da maioria dos corticosteroides, principalmente quando administrados em doses elevadas.

Ocorrem efeitos tóxicos com todas as preparações de corticosteroides e sua incidência eleva-se se a dose aumenta muito acima de 8 mg/kg/dia de prednisolona ou seu equivalente.

- Frequência de incidência de reações pós-comercialização

- Reação comum:**

Gastrintestinais: aumento de apetite; indigestão.

Neurológicas: nervosismo ou cansaço; insônia.

Dermatológicas: reações alérgicas locais.

Gastrintestinais: podem ocorrer pancreatite e esofagite ulcerativa. Ulceração péptica é uma complicaçāo ocasional. A elevada incidência de hemorragia e perfuração nestas úlceras e o seu desenvolvimento natural tornaram-se problemas terapêuticos graves. Alguns investigadores acreditam que a evidência disponível não suporta a conclusão que os esteroides causam úlcera. Outros acreditam que apenas os pacientes com artrite reumatoide apresentam maior incidência de úlcera. Foi proposto que os glicocorticoides alteram o mecanismo de defesa da mucosa.

Oftalmológicas: o uso prolongado dos glicocorticoides pode resultar em catarata subcapsular posterior (particularmente em crianças), exoftalmia, ou aumento da pressão intraocular que pode resultar em glaucoma ou pode, ocasionalmente, danificar o nervo óptico e em casos raros, levar à cegueira.

O estabelecimento de infecções secundárias fúngicas ou virais dos olhos pode também ser intensificado.

Bioquímicas: todos os glicocorticoides aumentam a gliconeogênese. A tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina são diminuídas; desde que a função das ilhotas pancreáticas seja normal, o metabolismo dos carboidratos não é visivelmente perturbado. 1/5 dos pacientes tratados com elevadas doses de glicocorticoides desenvolveu diabetes por esteroide.

O tratamento com doses elevadas de corticosteroides pode induzir hipertrigliceridemia acentuada, com plasma leitoso.

- Reação incomum a muito rara:**

Dermatológicas: os efeitos adversos dermatológicos dos corticosteroides incluem retardo da cicatrização das feridas, eritema facial, aumento da sudorese, facilidade em ter hematoma, hirsutismo, erupção acneiforme na face, peito e costas, rubor nas estrias das coxas, nádegas e ombros. Após vários meses de tratamento com doses elevadas, pode ocorrer diminuição da espessura da pele. Manifestações dermatológicas de hipersensibilidade a corticosteroides incluem erupção cutânea e/ ou dermatite alérgica, urticária e angioedema.

Corticosteroides induziram púrpura semelhante à púrpura senil. Esta púrpura normalmente ocorre em superfícies extensoras, no dorso da mão e na parte radial do antebraço.

Neurológicas: os efeitos adversos neurológicos incluíram cefaleia, vertigem, atividade motora aumentada, neuropatia isquêmica, anormalidades no EEG e crises. Doses elevadas podem causar alterações comportamentais e de personalidade, variando de nervosismo, euforia ou alterações no humor a episódios psicóticos que podem incluir tanto estado maníaco quanto depressivo, estado paranóico e psicose tóxica aguda.

Há muito não se acredita que problemas psiquiátricos anteriores predispõem alterações comportamentais durante o tratamento com glicocorticoides. Inversamente, a ausência de uma história de doença psiquiátrica não é garantia contra a ocorrência de psicose durante a terapia hormonal.

Endócrinas: os efeitos endócrinos dos glicocorticoides envolvem variavelmente o eixo hipotalâmico-pituitário adrenal; a paratireoide e tireoide. Existem também efeitos metabólicos, envolvendo principalmente os

carboidratos. Pode ocorrer supressão do crescimento nas crianças. A síndrome de Cushing pode resultar de elevação prolongada dos níveis plasmáticos de glicocorticoide.

Em alguns homens, o uso de corticosteroides resultou em aumento ou diminuição da motilidade e do número de espermatozoides. Irregularidades menstruais são comuns.

Ocorre antagonismo entre a paratireoide e hiperfuncção adrenocortical. O hipoparatiroidismo latente pode não ser mascarado pela administração dos corticosteroides. A retenção de fosfato decorrente de insuficiência renal causada pela insuficiência adrenal pode também provocar manifestações de hipoparatiroidismo.

Gastrintestinais: os efeitos adversos gastrintestinais dos corticosteroides incluem náusea, vômitos, anorexia (que pode resultar em perda de peso), diarreia ou constipação, distensão abdominal e irritação gástrica.

Cardiovascular: a atividade mineralocorticode de um esteroide pode levar a retenção de sal e água, que pode resultar também em hipertensão. Hipopotassemia pode causar arritmia e parada cardíaca.

Músculo-esqueléticas: osteoporose e fraturas por compressão vertebral podem ocorrer em pacientes de todas as idades. A osteoporose é uma indicação para a suspensão do tratamento.

Miopatia, caracterizada por enfraquecimento da musculatura proximal dos braços, pernas e da sua musculatura pélvica e do ombro associadas, é ocasionalmente relatada em pacientes que estão sob tratamento com doses elevadas de corticosteroides e pode ser causada por relaxantes musculares não-despolarizantes. Isto pode ocorrer logo após o início do tratamento e pode ser suficientemente grave, impedindo os movimentos. Isto é uma indicação para a suspensão do tratamento.

Necrose asséptica avascular dos ossos foi frequentemente descrita e envolve preferencialmente a cabeça do fêmur e úmero.

- **Reação com frequência desconhecida:**

Oftalmológica: coriorretinopatia.

Efeitos adversos causados pela interrupção do tratamento: fraqueza muscular, hipotensão, hipoglicemias, cefaleia, náusea, vômitos, cansaço e dores musculares e nas articulações. Fraqueza muscular e rigidez nas articulações podem persistir por um período de 3 a 6 meses após a descontinuação do tratamento. Reações adversas dos corticosteroides são aquelas resultantes da interrupção ou do uso prolongado em altas doses.

As seguintes reações adversas foram relatadas; entretanto, não existe nenhuma informação sobre sua incidência:

Gerais: retardo do crescimento em crianças pelo tratamento de longo prazo com corticosteroides.

Hematológicas: aumento da contagem total de leucócitos, com aumento nos neutrófilos e diminuição nos monócitos, linfócitos e eosinófilos.

Imunológicas: a frequência e a gravidade das infecções clínicas aumentam durante a terapia com glicocorticoide.

Reações graves ou com risco de vida: supressão do eixo hipotalâmico-pituitário adrenocortical é uma das consequências de administrações repetidas de glicocorticoide (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Em alguns casos, a insuficiência adrenal aguda após um período de tratamento com glicocorticoide foi fatal.

Neurológicas: epilepsia latente pode ser manifestada pelo tratamento com corticosteróide. Tratamento de longo prazo pode resultar em hipertensão intracraniana benigna.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O tratamento da superdose é sintomático, sendo que a dose deve ser diminuída ou o tratamento com o produto ser interrompido.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

MS 1.1300.0282

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



IB110914

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Bleicken B, et al. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. *Eur J Endocrinol.* 2008 Dec;159(6):811-7.
- 2 - Svensson B, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3360-70.
- 3 - Cattermole GN, et al. Oral prednisolone is more cost-effective than oral indomethacin for treating patients with acute gout-like arthritis. *Eur J Emerg Med.* 2009 Oct;16(5):261-6.
- 4 - Flanc RS, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD002922. Review.
- 5 - Shee C. Corticosteroids and acute asthma. *Lancet.* 2005 Jan 22-28;365(9456):294.
- 6 - Hendeles L. Selecting a systemic corticosteroid for acute asthma in young children. *J Pediatr.* 2003 Feb;142(2 Suppl):S40-4.
- 7 - Zuberbier T, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticária. *Allergy* 2009: 64: 1427–1443.
- 8 - Booker MJ. Stevens-Johnson Syndrome triggered by chemical hair relaxer: a case report. *Cases J.* 2009 Aug 5;2:7748.
- 9 - Oshitani N, et al. Corticosteroids for the management of ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 1995 Nov;30 Suppl 8:118-20.
- 10- Hamblin TJ. Achieving optimal outcomes in chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2001;61(5):593-611.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0500300/14-8	(10457) - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0500300/14-8	(10457) - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	Composição (alteração de DCB) Dizeres Legais	VP/VPS	1,34 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + CP MED
04/12/2014		(10450) - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/12/2014		(10450) - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		4. O que devo saber antes de usar este medicamento? / 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações Adversas	VP/VPS	1,34 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + CP MED