



**CALCORT®
(deflazacorte)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimido
6 mg e 30 mg

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.

CALCORT®
deflazacorte

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 6 mg: embalagem com 10, 20 ou 40.
Comprimidos 30 mg: embalagem com 10 ou 20.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

CALCORT 6 mg:

Cada comprimido contém 6 mg de deflazacorte.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

CALCORT 30 mg:

Cada comprimido contém 30 mg de deflazacorte.

Excipientes: lactose monoidratada, amido de milho, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

Doenças reumáticas: artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, artrite gotosa aguda, osteoartrite pós-traumática, sinovite por osteoartrite, bursite aguda e subaguda, tenossinovite aguda não específica, epicondilite.

Doenças do tecido conjuntivo: lupus eritematoso sistêmico, dermatomiosite sistêmica (polimiosite), cardite reumática aguda, polimialgia reumática, poliarterite nodosa, arterite temporal, granulomatose de Wegener.

Doenças dermatológicas: pênfigo, dermatite herpetiforme bolhosa, eritema multiforme grave (Síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa, micose fungoide, psoríase grave, dermatite seborreica grave.

Estados alérgicos: controle de reações alérgicas graves ou incapacitantes que não respondem a drogas não esteroidais, rinite alérgica sazonal ou perene, asma brônquica, dermatite de contato, dermatite atópica, doença do soro, reações de hipersensibilidade a drogas.

Doenças respiratórias: sarcoidose, síndrome de Loeffler, pneumonia alérgica ou por aspiração, fibrose pulmonar idiopática.

Doenças oculares: inflamação da córnea, uveíte posterior difusa, coroidite, oftalmia simpática, conjuntivite alérgica, ceratite, coriorretinite, neurite óptica, irite, iridociclite e herpes zoster ocular.

Distúrbios hematológicos: púrpura trombocitopênica idiopática, trombocitopenia secundária, anemia hemolítica autoimune, eritroblastopenia, anemia hipoplástica congênita (eritroide).

Doenças gastrintestinais: colite ulcerativa, enterite regional, hepatite crônica.

Doenças neoplásicas: leucemia, linfomas, mieloma múltiplo.

Doenças neurológicas: esclerose múltipla em exacerbação.

Doenças renais: síndrome nefrótica.

Doenças endócrinas: insuficiência suprarrenal primária ou secundária (a hidrocortisona ou cortisona são as drogas de escolha; o deflazacorte, devido aos seus poucos efeitos mineralocorticoides, deve ser usado em conjunto com um mineralocorticoide), hiperplasia suprarrenal congênita, tiroidite não supurativa.

Devido à propriedade protetora dos ossos, o deflazacorte pode ser a droga de escolha para pessoas que necessitam de tratamento com glicocorticoides, especialmente aqueles que apresentam maior risco de osteoporose. Seus reduzidos efeitos diabetogênicos tornam o deflazacorte o glicocorticoide sistêmico de escolha em pacientes diabéticos e pré-diabéticos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Quarenta (40) pacientes de faixa etária pediátrica apresentando síndrome nefrótica esteroide dependente foram acompanhados por um período médio de 5,5 anos. Receberam o tratamento por 1 ano, com deflazacorte ($n = 20$) ou prednisona ($n = 20$). O número de recidivas foi significativamente menor no grupo recebendo deflazacorte. Após 1 ano, 12 pacientes com deflazacorte permaneceram em remissão, ao passo que 2 pacientes com prednisona mantiveram a remissão. A velocidade de crescimento não foi diferente entre os 2 grupos. O conteúdo mineral ósseo, avaliado por tomografia computadorizada de vértebras L1L2 reduziu-se após 1 ano em 6% no grupo deflazacorte versus 12% no grupo prednisona. O aumento médio do peso corporal de $+3,9 \pm 4,1\text{kg}$ foi maior no grupo prednisona que no grupo deflazacorte $+1,7 \pm 2,8\text{kg}$ ($P = 0,06$). Sintomas cushingóides tenderam a ser menores após 12 meses no grupo deflazacorte. Em conclusão, o estudo mostra que deflazacorte foi mais efetivo que a prednisona em limitar as recidivas em síndrome nefrótica esteroide dependente, e que os sintomas cushingóides, ganho de peso, decréscimo do conteúdo mineral ósseo tendiam a ser menos intensos com deflazacorte que com prednisona (Broyer et. al. 1997).

Deflazacorte é um medicamento com ação anti-inflamatória e imunossupressora. Estudos de curto (4 a 6 semanas) e longo prazo (13 a 52 semanas) têm mostrado deflazacorte como tão efetivo quanto a prednisona ou metilprednisolona em pacientes com artrite reumatoide. A droga foi pelo menos tão efetiva quanto a prednisona em crianças com artrite crônica juvenil, e também tem mostrado alguma eficácia no tratamento para a síndrome nefrótica e outras complicações como Distrofia de Duchenne, lúpus eritematoso, uveíte e transplante. A incidência geral de eventos adversos em pacientes recebendo deflazacorte (16,5%) é menor que a registrada nos pacientes recebendo prednisona (20,5%) ou metilprednisolona (32,7%) e similar àquela dos pacientes com betametasona (15,3%). Sintomas gastrintestinais são os mais frequentemente reportados em pacientes com deflazacorte; outros eventos adversos associados às drogas incluem alterações nutricionais e metabólicas, distúrbios do sistema nervoso central e periférico, e alterações psiquiátricas. Em geral o deflazacorte parece ter menos efeito que a prednisona sobre parâmetros que possam ser associados com o desenvolvimento da osteoporose induzida por corticóides. Também parece ter menos efeito negativo na taxa de crescimento das crianças com doenças que requerem corticoterapia (Markham & Bryson 1995).

Desde que os corticoides começaram a representar uma importante ferramenta no tratamento das uveítis, foi avaliada sua eficácia clínica e o possível aparecimento de efeitos colaterais de deflazacorte versus prednisona em dosagens equivalentes. Em estudo aberto com seis pacientes com uveíte anterior aguda recorrente e/ou uveíte anterior crônica utilizou-se deflazacorte ou prednisona como alternativa. Considerando-se os parâmetros avaliados à admissão destes pacientes e durante o tratamento (eficácia clínica, parâmetros oftalmológicos e ensaios hematológicos), houve completa remissão dos sinais clínicos e dos sintomas com ambos os tratamentos, sem diferença estatisticamente significante entre os dois grupos estudados, encorajando posteriormente estudos controlados com o uso de deflazacorte para o tratamento de uveíte (Cerqueti et. al. 1993).

Em estudo aberto prospectivo para avaliar a eficácia e tolerabilidade de deflazacorte em longo prazo em pacientes com polimialgia reumática, a medicação foi utilizada na dose média inicial de 21,8mg/dia por um período médio de 19 meses em 40 pacientes. Esta conduta mostrou melhora clínica e laboratorial significativas em um mês após o início da terapia. Esta melhora persistiu por todo o período estudado, e os parâmetros laboratoriais de tolerabilidade estudados não se alteraram durante o estudo. Efeitos colaterais leves a moderados relacionados aos corticoides ocorreram em 57,9% dos pacientes. Demonstrou-se que o deflazacorte é efetivo no tratamento da polimialgia reumática e seu perfil de segurança em longo prazo pode ser superior ao de outros corticóides (Cimmino et. al. 1994).

Um estudo avaliou um caso de pênfigo vulgar (PV) em uma menina de 13 anos de idade, com padrões clínicos de estomatite crônica. Os achados histológicos e imunológicos foram típicos do diagnóstico de PV, e bons resultados terapêuticos foram obtidos com doses moderadas de deflazacorte 1 mg/kg/dia, pouco a pouco reduzidas para 0,1 mg/kg em dias alternados. A paciente não apresentou efeitos colaterais significativos (Fimiani et. al. 1991).

O uso prolongado de esteroides, particularmente a prednisona, é conhecido por induzir osteoporose, bem como inibição do crescimento ósseo e atraso na consolidação de fraturas. Deflazacorte foi desenvolvido para reduzir tais efeitos deletérios. Portanto, o estudo randomizado duplo cego envolveu 16 mulheres em pré-menopausa com Artrite Reumatóide (AR), com idade média de 36,5 anos e duração média da doença de 29 meses. As pacientes receberam cápsulas de deflazacorte ou prednisona, sendo instruídas a manterem adequada ingestão de cálcio. Os testes laboratoriais enfatizaram a densidade

mineral óssea na coluna lombar, colo femoral e triângulo de Ward, além de todo o conteúdo mineral corpóreo. Sinovite persistente foi similar para as duas drogas, e os padrões sugestivos de Síndrome de Cushing foram encontrados apenas no grupo de prednisona. A diferença quanto ao conteúdo mineral corpóreo entre deflazacorte e prednisona falhou em encontrar significância estatística. No grupo deflazacorte, a diferença entre o aumento não significante da densidade mineral óssea no colo femoral e o significante decréscimo no grupo prednisona provou ser estatisticamente significante. A área do triângulo de Ward foi a mais sensível às alterações da densidade óssea mineral em pacientes recebendo prednisona, com uma diferença intergrupos altamente significativa ($p = 0,01$). Acredita-se ser este o primeiro estudo sobre a osteoporose induzida por corticoides, avaliado através das medidas do conteúdo mineral corpóreo em mulheres na pré-menopausa com AR de curto prazo, mostrando que deflazacorte é uma alternativa promissora em casos severos o bastante para exigirem terapia com esteroides (Messina et. al. 1992).

Este estudo duplo-cego avaliou o efeito protetor de deflazacorte na reação inflamatória que se segue ao teste de provocação conjuntival alérgeno específico, em 24 pacientes sofrendo rinoconjuntivite por Parietaria judaica. Após avaliação inicial os pacientes foram randomizados em 4 grupos de tratamento para receber deflazacorte 6, 30 ou 60 mg, uma vez ao dia ou placebo, por 3 dias, durante a estação com menos pólen. A avaliação clínica (prurido, hiperemia, lacrimejamento e edema palpebral), citológica (número de células inflamatórias, i.e., neutrófilos, eosinófilos e linfócitos obtidos em raspado conjuntival) e avaliação imunocitoquímica de CD54 (expressão da molécula de adesão intercelular-1 [ICAM-1]) em células epiteliais foram realizadas no momento basal, após 30 minutos (reação precoce) e após 6 e 24 horas (fase tardia), antes e após o tratamento. Nem a natureza ou severidade dos eventos clínicos ou o número total de células inflamatórias mudou durante o tratamento com deflazacorte. A severidade dos eventos clínicos, o número total de células inflamatórias e a expressão de CD54 foram significativamente reduzidas pelo deflazacorte, 30 e 60 mg/dia comparados ao grupo placebo. Deflazacorte 6 mg/dia não demonstrou alteração clínica, celular ou imunocitoquímica significativas comparadas ao grupo placebo. Este estudo demonstra que deflazacorte tem um alto efeito protetor sobre os eventos clínicos e celulares, além de marcadamente reduzir a expressão conjuntival de CD54 no epitélio conjuntivo (Ciprandi et. al. 1993).

Uma paciente com 11 anos de idade, sexo feminino com hepatite autoimmune interrompeu o uso de prednisolona devido à toxicidade, e permaneceu em remissão clínica e bioquímica sob reposição com deflazacorte associado ao ácido ursodeoxicólico. Uma biópsia realizada após 19 meses do tratamento com deflazacorte e ácido ursodeoxicólico mostrou remissão histológica (Bae et. al. 2006).

Deflazacorte foi detectado, in vitro, como sendo duas vezes mais potente que prednisolona na inibição da sobrevivência de eosinófilos (Mullol et. al. 1995).

Este autor sugeriu eficácia similar entre deflazacorte e prednisolona na melhora da função pulmonar e na melhora clínica em asma moderada aguda em crianças (Gartner et. al. 1995).

Deflazacorte parece ser tão efetivo quanto a prednisolona em suas propriedades imunomodulatórias para o tratamento da PTI nas suas formas aguda e crônica (Mazzucconi et. al. 1980).

REFERÊNCIAS

- 1 – BROYER, M.; et al. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1997 Aug; 11(4): 418-22.
- 2 – MARKHAM, A.; BRYSON, H.M. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1995 Aug; 50(2): 317-33.
- 3 – CERQUETI, P.M.; et al. Deflazacort in the treatment of uveitis: a comparative study versus prednisone. *Allergol Immunopathol (Madr.)*. 1993 May-Jun; 21 (3): 107-10.
- 4 – CIMMINO, M.A.; et al. Long term treatment of polymyalgia rheumatica with deflazacort. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53: 331-333.
- 5 – FIMIANI, M.; et al. Juvenile pemphigus vulgaris: efficacy of moderate doses of deflazacort. *Pediatr Dermatol*. 1991 Sep; 8(3): 221-3.
- 6 – MESSINA, O.D.; et al. Effect of low doses of deflazacort vs prednisone on bone mineral content in premenopausal rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1992 Oct; 19(10): 1520-6.
- 7 – CIPRANDI, G.; et al. Protective effects of deflazacort on allergen-specific conjunctival challenge. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 45 (1), S35-S41.
- 8 – BAE, S.H.; et al. Deflazacort for Type-1 Autoimmune Hepatitis in a Korean Girl. *J Korean Med Sci*. 2006 August; 21(4): 758-760.
- 9 – MULLOL J.; et al. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax*. 1995; 50: 270-4.
- 10 – GARTNER, S.; et al. Comparative efficacy of oral deflazacort versus oral prednisolone in children with moderate acute asthma. *Ann Pediatr*. 2004; 61: 207-12.

11 – MAZZUCCONI, M.G.; et al. Deflazacort in thrombocytopenia: A comparison with prednisone. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1980; 18: 538-42.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Os glicocorticoides possuem ação anti-inflamatória e imunossupressora.

Comparado à prednisona, em doses anti-inflamatórias equivalentes, deflazacorte proporciona:

- Menor inibição da absorção intestinal de cálcio e um menor aumento na sua excreção urinária.
- Redução significativamente menor no volume ósseo trabecular e conteúdo mineral ósseo.
- Reduzidos efeitos diabetogênicos em pessoas normais, indivíduos com histórico familiar de diabetes e pacientes diabéticos.

Farmacocinética

Após a administração oral, deflazacorte é bem absorvido e imediatamente convertido pelas esterases plasmáticas ao metabólito farmacologicamente ativo (D21 OH). Este metabólito (D21 OH) alcança o pico de concentração plasmática em 1,5 a 2 horas. O metabólito que possui ligação proteica de 40% não possui afinidade com a globulina ligadora de corticosteroide (transcortina). A meia-vida plasmática de D21 OH é de 1,1 a 1,9 horas. A eliminação ocorre principalmente pelos rins; nas 8 primeiras horas 70% da dose administrada é excretada pela urina. Os 30% restantes são eliminados pelas fezes. O metabolismo do D21OH é extenso; apenas 18% da excreção urinária representa D21OH, enquanto que o metabólito deflazacorte 6 beta OH representa um terço da eliminação urinária.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao deflazacorte ou a qualquer um dos componentes da fórmula e pacientes que estejam recebendo imunização com vacinas vivas (possibilidade de disseminação de vírus vivos e/ou falha na resposta das células de defesa).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Em pacientes em tratamento com corticosteroides submetidos a estresse não usual, pode ser necessário aumentar a dose de deflazacorte, antes, durante e a após a situação de stress.

Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecções e podem aparecer novas infecções durante seu uso. Pacientes com infecções ativas (virais, bacterianas ou micóticas) devem ser cuidadosamente controlados.

A varicela é particularmente importante, pois pode ser fatal em pacientes imunodeprimidos. Pacientes que estão sob tratamento com CALCORT ou que receberam o medicamento ou outros esteroides nos últimos 3 meses devem ser advertidos a evitar o contato com pacientes portadores de varicela ou herpes zoster. Em caso de exposição a estas enfermidades, deve-se orientar o paciente a contatar o médico imediatamente. A imunoglobulina para a Varicela/Zoster é necessária nestes pacientes dentro de 3-10 dias da exposição. Se o diagnóstico de varicela for confirmado, cuidados especiais e tratamento urgente são necessários. O tratamento com CALCORT não deverá ser interrompido e pode ser necessário um aumento da dose.

O uso do medicamento em tuberculose ativa deve ser restrito àqueles casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais CALCORT é utilizado no controle da doença em conjunto com uma terapia antituberculosa adequada.

Se CALCORT for necessário para tratar outras condições em pacientes com tuberculose, ele deve ser utilizado com terapia antituberculosa adequada.

O tratamento sistêmico com corticosteroides pode causar coriorretinopatia que pode causar distúrbios visuais incluindo perda da visão. O uso prolongado de tratamento sistêmico com corticosteroides, mesmo em doses baixas, pode causar coriorretinopatia.

O uso prolongado de glicocorticoides pode produzir catarata posterior subcapsular ou glaucoma. A terapia prolongada pode aumentar a possibilidade de infecções oculares secundárias por fungos e vírus.

Tendinite e ruptura de tendão são efeitos conhecidos da classe dos glicocorticoides. O risco de tais reações pode ser aumentado pela coadministração com quinolonas (vide Reações Adversas).

Precauções

A supressão da função hipotálamo-hipófise-adrenal induzida por glicocorticoides é dependente da dose e duração do tratamento. O restabelecimento ocorre gradualmente após redução da dose e interrupção do tratamento. Entretanto, uma relativa insuficiência pode persistir por alguns meses depois da suspensão do tratamento; portanto, em qualquer situação estressante, o tratamento deve ser reinstituído.

Considerando que a secreção mineralocorticoide pode estar prejudicada, deve-se administrar concomitantemente sais e/ou mineralocorticoides.

Uma rápida redução na dose de corticosteroides após tratamento prolongado pode levar à insuficiência adrenal aguda que pode ser fatal (vide Reações Adversas). Após tratamento prolongado, a retirada dos glicocorticoides pode resultar em sintomas da síndrome de retirada, incluindo febre, mialgia, artralgia e mal estar. Isso pode ocorrer até em pacientes sem evidência de insuficiência adrenal.

O uso de deflazacorte requer cuidados especiais nas seguintes condições clínicas:

- Cardiompatias ou insuficiência cardíaca congestiva (devido ao aumento da retenção de água), hipertensão, manifestações tromboembólicas (vide Reações Adversas). Os glicocorticoides podem causar retenção de sal e água e aumento da excreção de potássio. Pode ser necessário adotar uma dieta com suplementação de potássio e restrição de sal (vide Interações Medicamentosas e Reações Adversas).
- Gastrite ou esofagite, diverticulite, colite ulcerativa, anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente.
- Diabetes mellitus, osteoporose, miastenia grave, insuficiência renal.
- Instabilidade emocional ou tendências psicóticas: reações adversas psiquiátricas graves podem ocorrer com esteroides sistêmicos. A maioria das reações melhora após redução da dose ou descontinuação do medicamento, embora tratamento específico possa ser necessário (vide Reações Adversas).
- Epilepsia.
- Hipotiroidismo, cirrose (condições que podem aumentar os efeitos dos glicocorticoides).
- Herpes simplex ocular devido à possível perfuração da córnea.
- O uso pediátrico prolongado pode suprimir o crescimento e o desenvolvimento.

Considerando que as complicações do tratamento com glicocorticoides são dependentes da dose e duração do tratamento, deve-se definir a dose, duração do tratamento, bem como do tipo de terapia (diária ou intermitente) baseado na relação risco/benefício para cada paciente.

As seguintes reações são efeitos conhecidos da classe dos glicocorticoides: menstruação irregular, leucocitose.

Gravidez e lactação

Não existem estudos de reprodução humana com glicocorticoides. Têm sido descritos efeitos teratogênicos em animais por uso de glicocorticoides. O uso durante a gravidez ou lactação deve ser feito somente quando os benefícios superarem os riscos potenciais de seu uso. Crianças cujas mães receberam glicocorticoides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observadas em relação a possíveis sinais de hipoadrenalinismo. Os glicocorticoides são excretados no leite materno e podem causar supressão do crescimento e hipoadrenalinismo nos lactentes, portanto, mães tratadas com glicocorticoides devem ser advertidas para que não amamentem.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora não tenham sido detectadas interações medicamentosas significativas durante as investigações clínicas, deve-se tomar os mesmos cuidados que para outros glicocorticoides em relação a, por exemplo: diminuição dos níveis de salicilato; aumento do risco de hipocalêmia com o uso concomitante de: digitálicos, diuréticos, agonistas beta-2 e xantinas (vide Precauções e Reações Adversas); medicamentos anticolinesterásicos; substâncias que alteram o metabolismo dos glicocorticoides como: rifampicina, barbituratos, difenilhidantoína, fenitoína, eritromicina e estrógenos (em pacientes recebendo estrógeno, a necessidade de corticosteroides pode ser reduzida). Os corticoides podem alterar os efeitos dos

anticoagulantes do tipo cumarínico. Relaxamento prolongado após administração de relaxantes musculares não-despolarizantes (vide Reações Adversas – Miopatia).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CALCORT deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

Prazo de validade: 36 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

CALCORT 6 mg:

Comprimido redondo e branco.

CALCORT 30 mg:

Comprimido redondo e branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

A dose necessária é variável e deve ser individualizada de acordo com a doença a ser tratada e a resposta do paciente.

Uso adulto:

Dose inicial: 6 a 90 mg/dia, dependendo da gravidade dos sintomas.

Uso em crianças:

0,22 a 1,65 mg/kg/dia ou em dias alternados.

Assim como para outros glicocorticóides, a suspensão do tratamento deve ser feita reduzindo-se gradualmente a dose de deflazacorte.

Em doenças menos graves, doses mais baixas podem ser suficientes, enquanto que as graves podem requerer doses maiores. A dose inicial deve ser mantida ou ajustada até a obtenção de uma resposta clínica satisfatória. Se esta não ocorrer, o tratamento deve ser interrompido e substituído por outro. Depois de se alcançar uma resposta inicial favorável, a dose de manutenção adequada deve ser determinada pela diminuição da dose inicial em pequenas frações até alcançar a menor dose capaz de manter uma resposta clínica adequada.

Manutenção: os pacientes devem ser controlados cuidadosamente, identificando os sinais e sintomas que possam indicar a necessidade de se ajustar a dose, incluindo alterações no quadro clínico resultante da remissão ou exacerbação da doença, resposta individual à droga e efeitos do estresse (por ex.: cirurgia, infecção, traumatismo). Durante o estresse, pode ser necessário aumentar temporariamente a dose.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes taxas de freqüência CIOMS são utilizadas, quando aplicável: Muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); Incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); Raro ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$); Muito raro ($< 0,01\%$); Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Os glicocorticoides causam reações adversas, as quais são relacionadas com a dose e duração do tratamento, incluindo:

Distúrbios Endócrinos:

- Comum: aumento de peso.
- Incomum: supressão da função hipotalâmica-hipófise-adrenal, alterações corporais (distribuição cushingoide), "cara de lua cheia", hirsutismo, amenorréia e Diabetes mellitus
- Desconhecido: insuficiência adrenal aguda após descontinuação do tratamento (vide Precauções) e diminuição do crescimento em crianças.

Distúrbios Oculares:

- Desconhecido: catarata posterior subcapsular, aumento da pressão intraocular, coriorretinopatia (vide Advertências e Precauções).

Distúrbios Gastrintestinais:

- Incomum: dispepsia, ulceração péptica, hemorragia e náusea.
- Desconhecido: perfuração da úlcera péptica, pancreatite aguda, especialmente em crianças.

Distúrbios Gerais e condições no local da administração:

- Incomum: edema.

Distúrbios do Sistema Imunológico:

- Incomum: reações alérgicas.

Infecções e Infestações:

- Incomum: aumento da suscetibilidade às infecções.

Distúrbios de Metabolismo e Nutricionais:

- Incomum: alterações do equilíbrio hidroeletrolítico e hipocalemia quando coadministrado com agonistas beta-2 e xantinas (vide Precauções e Interações Medicamentosas).

Distúrbios Musculo-esqueléticos e do Tecido Conjuntivo:

- Incomum: perda de massa óssea (fraturas).
- Raro: perda de massa muscular.
- Desconhecido: osteonecrose avascular, miopatia (miopatia acuda pode ser precipitada por relaxantes musculares não-despolarizantes), tendinite e ruptura de tendão quando coadministrado com quinolonas (vide Advertências).

Distúrbios do Sistema Nervoso:

- Incomum: cefaleia e vertigem.
- Desconhecido: pseudotumor cerebral em crianças.

Distúrbios Psiquiátricos:

- Incomum: distúrbios de sono, alteração de humor, depressão, nervosismo e confusão.
- Desconhecido: insônia, sonhos anormais, choro, distúrbio emocional, comportamento anormal, euforia, inquietação, hipomania, ansiedade, agitação, neurose, desorientação, psicose e alucinação (vide Precauções).

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo:

- Incomum: acne e estria.
- Raro: fragilidade da pele.
- Desconhecido: afinamento da pele.

Distúrbios Vasculares:

- Raro: machucados.
- Desconhecido: tromboembolismo em particular em pacientes com condições de base associadas a tendência trombótica aumentada (vide Precauções e Advertências).

Outras reações observadas foram balanço negativo de nitrogênio, hipertensão intracraniana, convulsões e atraso no processo de cicatrização.

Têm-se evidenciado uma menor incidência de reações adversas a nível ósseo e do metabolismo dos carboidratos com deflazacorte quando comparado a outros glicocorticoides.

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

Sintomas

Relatos de superdose têm sido raros. Os relatos foram associados a sintomas consistentes com efeitos farmacológicos exagerados da substância ativa e não resultaram em morte.

Conduta

Na superdose aguda, recomenda-se tratamento de suporte sintomático. A DL 50 oral é maior que 4000 mg/kg em animais de laboratório.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.0201

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi-Aventis S.p.A.

Strada Statale 17, km 22 - 67019 - Scoppito – Itália

Importado e embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**

sac.brasil@sanofi.com



IB110914A

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	0498583/14-4	(10458) - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0498583/14-4	(10458) - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	30 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
12/12/2014	1116526/14-0	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2014	1116526/14-0	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	30 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
31/03/2015		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	27/02/2015	0186206/15-5	10278- MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	13/03/2015	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Farmacocinética	VPS	30 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 6 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

		RDC 60/12							
--	--	-----------	--	--	--	--	--	--	--