

deflazacorte

**MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS
FARMACÊUTICOS LTDA**

Comprimido

6 mg e 30 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

deflazacorte

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 6 mg e 30 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60 e 500* comprimidos.

*Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 6 mg contém:

deflazacorte 6 mg

excipiente* q.s.p..... 1 com

*celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício.

Cada comprimido de 30 mg contém:

deflazacorte 30 mg

excipiente* q.s.p..... 1 com

*celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

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: lúpus 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 medicamentos 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 hipoplásica 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, tireoidite não suprativa.

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 +/- 4,1 Kg foi maior no grupo prednisona que no grupo deflazacorte +1,7 +/- 2,8 Kg (P = 0,06). Sintomas cushingoides 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 cushingoides, ganho de peso, decréscimo do conteúdo mineral ósseo tendiam a ser menos intensos com deflazacorte que com prednisona (Broyer et. al. 1997).

O 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 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 corticoides. 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 uveítes, 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 significativa 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 21,8 mg/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 corticoides (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. O deflazacorte foi desenvolvido para reduzir tais efeitos deletérios. Portanto, o estudo randomizado duplo cego envolveu 16 mulheres em pré-menopausa com Artrite Reumatoide (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 significativo da densidade mineral óssea no colo femoral e o significativo decréscimo no grupo prednisona provou ser estatisticamente significativa. 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 alérgico 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.

O 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 autoimune interrompeu o uso de prednisolona devido à toxicidade, e permaneceu em remissão clínica e bioquímica sob reposição com deflazacorte associado ao ácido ursodesoxicólico. Uma biópsia realizada após 19 meses do tratamento com deflazacorte e ácido ursodesoxicólico mostrou remissão histológica (Bae et. al. 2006).

O 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).

O 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 o metabólito deflazacorte 6 beta OH representa um terço da eliminação urinária.

Carcinogenicidade

Dados de carcinogenicidade estão de acordo com os glicocorticoides.

Mutagenicidade

O deflazacorte foi submetido a testes de mutagenicidade e foram obtidos resultados negativos, indicando não haver potencial mutagênico.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Estudos em animais nos quais glicocorticoides foram administrados a camundongos, ratos e coelhos grávidas mostraram um aumento na incidência de fenda palatina nas ninhadas.

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 de vírus vivo (possibilidade de disseminação de vírus vivos e/ou falha na resposta das células de defesa) (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”, “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS” e “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Atenção: contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Glicocorticoides diminuem a resposta imune a vacinas (vide “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”).

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

Os glicocorticoides podem mascarar alguns sinais de infecções e podem aparecer novas infecções durante seu uso. Pacientes com infecções ativas (por exemplo: virais, bacterianas ou micóticas) devem ser cuidadosamente monitorados.

A varicela é particularmente importante, pois pode ser fatal em pacientes imunodeprimidos. Pacientes que estão sob tratamento com deflazacorte 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 deflazacorte 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 deflazacorte é utilizado no controle da doença em conjunto com uma terapia antituberculosa adequada.

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

O tratamento sistêmico com glicocorticoides 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 provocar 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”).

Foi reportada crise de feocromocitoma, que pode ser fatal, após administração sistêmica de corticosteroides. Corticosteroides só devem ser administrados em pacientes com suspeita de feocromocitoma ou identificada após avaliação apropriada do risco/benefício (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

O efeito dos corticosteroides com anticoagulantes é variado. Há relatos de aumento e redução dos efeitos de anticoagulantes quando administrados concomitantemente com corticosteroides. Portanto, os índices de coagulação devem ser monitorados para manter os efeitos anticoagulantes desejados (vide “Interações”).

Deve-se tomar cuidado quando deflazacorte é prescrito em combinação com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devido ao aumento do risco de úlceras gastrointestinais (vide “Interações”).

Distúrbios visuais

Distúrbio visual pode ser relatado com o uso de corticosteroide sistêmico e tópico. Se o paciente apresentar sintomas como, visão turva ou outros distúrbios visuais, este deve ser encaminhado a um oftalmologista para uma avaliação das possíveis causas, que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras como Coriorretinopatia Central Serosa (CCS) as quais foram relatadas após o uso de corticosteroide sistêmico e tópico.

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 de esteroides 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.

A interrupção da administração de corticosteroides a longo prazo, deve ser feita gradualmente. Os riscos associados à interrupção súbita são exacerbação ou recorrência da doença subjacente, insuficiência adrenocortical que pode ser fatal ou síndrome de abstinência de esteroides. A síndrome de abstinência de esteroides pode se manifestar com uma ampla gama de sinais e sintomas, incluindo febre, anorexia, náusea, letargia, mal-estar, mialgia, artralgias, descamação da pele, fraqueza, hipotensão e perda de peso. Isso pode ocorrer até em pacientes sem evidência de insuficiência adrenal.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), foram relatadas em associação com o uso de deflazacorte. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas sérias. O tratamento deve ser descontinuado na primeira ocorrência de erupção cutânea, lesões da mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade (vide “Reações Adversas”).

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

- Cardiomiopatias 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.
- Hipotireoidismo, 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. Foi relatada miocardiopatia hipertrófica após a administração sistêmica de glicocorticosteroides em recém-nascidos prematuros. Em recém-nascidos que estejam recebendo glicocorticoides sistêmicos, devem ser realizados ecocardiogramas para monitorizar a estrutura e a função do miocárdio (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Aplica-se a formulações sistêmicas

Na experiência pós-comercialização, a síndrome de lise tumoral (SLT) foi relatada em pacientes com neoplasias hematológicas após o uso de deflazacorte isoladamente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos. Pacientes com alto risco de SLT, como pacientes com alta taxa proliferativa, alta carga tumoral e alta sensibilidade a agentes citotóxicos, devem ser monitorados de perto e devem ser tomadas as devidas precauções (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

Gravidez e lactação

Os glicocorticoides são conhecidos por serem teratogênicos em animais. Foi observado um aumento da incidência de fenda palatina em estudos com animais (vide “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). Com base em dados de estudos epidemiológicos, o uso de glicocorticoides durante o primeiro trimestre pode aumentar o risco de lábio leporino e / ou fenda palatina. O uso de deflazacorte durante a gravidez deve ser feito somente se os benefícios para a mãe superarem os riscos potenciais, incluindo aqueles para o feto. Lactentes cujas mães receberam glicocorticoides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados em relação a possíveis sinais de hipoadrenalismo. Os glicocorticoides são excretados no leite materno e podem causar supressão do crescimento e hipoadrenalismo nos lactentes, portanto, mães tratadas com glicocorticoides devem ser advertidas para que não amamentem.

Efeitos teratogênicos e não-teratogênicos

O deflazacorte apresentou efeitos teratogênicos dose-dependentes em ratos e coelhos. Quando administrados em ratos (até 1 mg/Kg/dia), durante a última semana de gestação e durante a lactação, o deflazacorte não alterou consideravelmente a gestação nem o nascimento do feto.

Efeitos na fertilidade

Nos estudos em animais, o deflazacorte não interferiu na fertilidade e capacidade de reprodução.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinações contraindicadas: vacinas de vírus vivo atenuado devido ao risco aumentado de doença generalizada potencialmente fatal induzida por vacina (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

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 hipocalcemia com o uso concomitante de: digitálicos, diuréticos, glicosídeos cardiotônicos, agonistas beta-2 e xantinas (vide “ADVERTÊNCIAS E 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”). Aumento ou redução dos efeitos dos anticoagulantes (vide “Advertências e Precauções”). Coadministração com AINEs pode aumentar o risco de úlceras gastrointestinais (vide “Advertências e Precauções”).

Glicocorticoides podem diminuir os níveis séricos de iodo e tiroxina (T4) ligados à proteína, bem como a captação de I131.

O tratamento concomitante com inibidores da CYP3A, incluindo produtos que contenham cobicistate, pode aumentar o risco de eventos adversos sistêmicos dos corticosteroides. A combinação deve ser evitada a menos que o benefício supere o aumento do risco de tais eventos adversos, neste caso, os pacientes devem ser monitorados de perto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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:

Comprimidos de 6 mg e 30 mg na cor branca, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

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 glicocorticoides, 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 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 deflazacorte administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes taxas de frequência CIOMS são utilizadas, quando aplicável:

Reação muito comum ($\geq 1/10$);

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$);

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$);

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$);

Reação muito rara ($< 1/10.000$);

Reação desconhecida (não pode ser estimada 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, amenorreia e Diabetes mellitus.

-Desconhecido: insuficiência adrenocortical após descontinuação do tratamento (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES") e diminuição do crescimento em crianças e síndrome de abstinência de esteroides (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios Oculares:

-Desconhecido: catarata posterior subcapsular, aumento da pressão intraocular, coriorretinopatia (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"), visão turva (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios Gastrointestinais:

-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 hidroeletrólítico e hipocalcemia quando coadministrado com agonistas beta-2 e xantinas (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Formulação sistêmica

-Desconhecido: foram relatados casos de síndrome de lise tumoral em associação com deflazacorte quando usados em pacientes com neoplasias hematológicas (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:

-Incomum: perda de massa óssea (fraturas).

-Raro: perda de massa muscular.

-Desconhecido: osteonecrose avascular, miopatia (miopatia aguda pode ser precipitada por relaxantes musculares não-despolarizantes), tendinite e ruptura de tendão quando coadministrado com quinolonas (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

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 “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo:

-Incomum: acne e estria.
-Raro: fragilidade da pele.
-Desconhecido: afinamento da pele, reações adversas cutâneas graves (SCARs), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET).

Distúrbios Vasculares:

-Raro: hematomas.
-Desconhecido: tromboembolismo em particular em pacientes com condições de base associadas a tendência trombótica aumentada (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Distúrbios Endócrinos:

-Desconhecido: crise de feocromocitoma (da classe dos corticosteroides) (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Aplicáveis a hidrocortisonas sistêmicas**Distúrbios Cardíacos:**

Miocardiopatia hipertrófica em bebês prematuros.

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

Tem-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 pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

III - DIZERES LEGAIS

Registro-1.1819.0311

Registrado por: **MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 92.265.552/0009-05
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Produzido por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Produzido: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800-600 06 60

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/01/2024.



bula-prof- 063049-MLB-v0

Histórico de Alteração da 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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/08/2014	0676251/14-4	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos de 6 mg e 30 mg em embalagens contendo 10, 20, 30, 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 500 comprimidos.
06/03/2015	0203595/15-2	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Alteração nos itens: 4. O QUEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA. 5. ADVERTÂNCIAS E PRECAUÇÕES. 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos de 6 mg e 30 mg em embalagens contendo 10, 20, 30, 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 500 comprimidos.
25/05/2015	0460629/15-9	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Farmacocinética	VPS	Comprimidos de 6 mg e 30 mg em embalagens contendo 10, 20, 30, 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 500 comprimidos.
14/04/2016	1555532/16-1	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimidos de 6 mg e 30 mg em embalagens contendo 10, 20, 30, 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 500 comprimidos.

							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
09/08/2017	1669227/17-6	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos de 6 mg e 30 mg em embalagens contendo 10, 20, 30, 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 500 comprimidos.
25/08/2021	2863521/20-3	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos de 6 mg e 30 mg em embalagens contendo 10, 20, 30, 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 500 comprimidos.
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS III DIZERES LEGAIS	VPS	

19/04/2021	1496797/21-9	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 6 mg e 30 mg em embalagens contendo 10, 20, 30, 60 comprimidos e embalagem hospitalar com 500 comprimidos.
03/12/2021	4755154/21-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de 6 mg e 30 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60 e 500* comprimidos. *Embalagem hospitalar
11/10/2022	4807855/22-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido de 6 mg e 30 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60 e 500* comprimidos. *Embalagem hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	
25/11/2022	4982674/22-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	07/02/2022	0467575/22-3	1959 - GENÉRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro	08/08/22	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 6 mg e 30 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60 e 500* comprimidos. *Embalagem hospitalar

					(Incorporação de Empresa)				
16/05/2023	0496454/23-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido de 6 mg e 30 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60 e 500* comprimidos. *Embalagem hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido de 6 mg e 30 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60 e 500* comprimidos. *Embalagem hospitalar
							4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	