

Bula do Profissional da Saúde

Anexo A

Folha de rosto para a bula

fosfato sódico de prednisolona

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução Oral

3,0 mg/mL

Bula do Profissional da Saúde

fosfato sódico de prednisolona

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

3,0 mg/mL - Cartucho com 1 frasco plástico com 60 mL + 1 copo dosador

3,0 mg/mL - Cartucho com 1 frasco plástico com 120 mL + 1 copo dosador

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oral contém:

fosfato sódico de prednisolona (*equivale a 3 mg de prednisolona).....4,02 mg*

Veículo q.s.p.1mL

(Sorbitol 70%, fosfato de sódio monobásico monohidratado, fosfato de sódio dibásico, edetato dissódico di-hidratado, metilparabeno, ciclamato de sódio, sacarina sódica, essência de cereja e água purificada).

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O fosfato sódico de prednisolona solução oral é indicado como agente anti-inflamatório e imunossupressor em patologias cujos mecanismos fisiopatológicos envolvam processos inflamatórios e/ou autoimunes; para o tratamento de condições endócrinas; e em composição de esquemas terapêuticos em algumas neoplasias:

Distúrbios Endócrinos:

Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (sendo que corticosteroides naturais como cortisona ou hidrocortisona são de primeira escolha). Análogos sintéticos podem ser utilizados em conjunto com mineralocorticoides, quando necessário (na infância a suplementação de mineralocorticoides é especialmente importante); hiperplasia adrenal congênita; tireoidite não-suprativa; hipercalcemia associada ao câncer.

Distúrbios Reumáticos:

Como terapia adjuvante para administração a curto prazo (para reverter paciente em episódio agudo ou exacerbado) em: artrite psoriática, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (em casos particulares serão utilizadas terapias de manutenção de baixas doses); espondilite anquilosante; bursite aguda e subaguda; tenossinovite aguda inespecífica; artrite gotosa aguda; osteoartrite pós-traumática; sinovites osteoartíticas; epicondilites.

Colagenoses:

Durante exacerbação ou como terapia de manutenção em casos particulares de lúpus eritematoso sistêmico, cardite reumática aguda.

Doenças Dermatológicas:

Pênfigo; dermatite herpetiforme bolhosa; eritema multiforme grave (Síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micoses fungoides; psoríase grave; dermatite seborréica grave.

Estados Alérgicos:

Controle de condições alérgicas graves ou incapacitantes refratárias aos meios adequados de tratamentos convencionais; rinite alérgica perene ou sazonal; dermatite de contato; dermatite atópica; doenças do soro; reações de hipersensibilidade a drogas.

Doenças Oftálmicas:

Bula do Profissional da Saúde

Processos inflamatórios e alérgicos agudos e crônicos graves: envolvendo o olho e seus anexos como úlceras marginais alérgicas da córnea; herpes zoster oftálmico; inflamação do segmento anterior; coroidite e uveíte posterior difusa; oftalmia simpática; conjuntivite alérgica; ceratite; coriorretinite; neurite óptica; irites e iridociclites.

Doenças Respiratórias:

Sarcoidose sintomática; Síndrome de Löeffler não-tratável por outros meios; beriliose; tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada quando usado concomitantemente à quimioterapia antituberculose apropriada; pneumonite por aspiração; asma brônquica.

Distúrbios Hematológicos:

Púrpura trombocitopênica idiopática em adultos; trombocitopenia secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (autoimune); eritroblastopenia (anemia eritrocítica); anemia hipoplásica congênita (eritroide).

Doenças Neoplásicas:

Para o tratamento paliativo de leucemia e linfomas em adultos; leucemia aguda infantil.

Estados Edematosos:

Para indução de diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica idiopática ou devida ao lúpus eritematoso, sem uremia.

Doenças Gastrointestinais:

Manutenção do paciente após um período crítico da doença em colite ulcerativa e enterite regional.

Doenças Neurológicas:

Exacerbações agudas da esclerose múltipla.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram compilados resultados do tratamento de todas as crianças com anemia de Diamond-Blackfan registradas na Sociedade Japonesa de Hematologia Pediátrica entre 1988 e 1998. Cinquenta e quatro crianças foram identificadas. O tratamento de 1ª linha instituído para todas as crianças foi a prednisolona (2 mg/kg/dia); em 17 crianças, houve necessidade de iniciar tratamento com ciclosporina A (CsA). A probabilidade de remissão sem necessidade de medicamento foi significativamente maior para as crianças tratadas somente com prednisolona em comparação com aquelas que necessitaram uso de CsA. Foram randomizados 359 pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) para receber prednisolona (60 mg/m² na indução e 40 mg/m² nas intensificações) ou dexametasona (8 mg/m² na indução e 6 mg/m² nas intensificações). A sobrevivência livre de eventos após 8 anos de seguimento foi de 81,1 ± 3,9% para a dexametasona e 84,4 ± 5,2% para a prednisolona, no grupo de risco básico (P=0,217), e de 84,9 ± 4,6% para a dexametasona e 80,4 ± 5,1% para a prednisolona, no grupo de risco intermediário (P=0,625). Embora o número absoluto de pacientes que apresentaram toxicidade grave tenha sido maior no grupo dexametasona, não se observou diferença estatisticamente significativa.

Estudo avaliou a eficácia e a segurança de um esquema de 6 ciclos (repetidos a cada 21 dias) com mitoxantrona (14 mg/m²; D1), clorambucil (10 mg/d; D1 a D10) e prednisolona (25 mg/m²; D1 a D10) no tratamento de 130 portadores de linfoma não-Hodgkin (LNH) (88 com baixo grau e 42 com alto grau). No grupo de LNH de baixo grau, observou-se 86% de resposta (50%, resposta completa; 36%, resposta parcial), e no grupo de alto grau, a taxa de resposta foi de 64% (33%, resposta completa; 31%, resposta parcial). A toxicidade foi considerada baixa.

O esquema de melfalano com prednisolona (MP) foi comparado com a associação de mitoxantrona, vincristina e prednisolona (NOP) em um estudo fase III envolvendo 151 portadores de mieloma múltiplo (MM). No esquema MP, a dose de prednisolona usada foi de 100-200 mg/dia, do D1 ao D4, repetidos a cada 4 semanas, e no esquema NOP a dose de prednisolona foi de 250 mg do D1 ao D4 e do D17 ao D20. Os dois esquemas estavam programados para serem repetidos por até 1 ano. A taxa de resposta nos pacientes tratados com MP e NOP foram de 60% e 64% (P =NS) e o tempo para progressão foi de 16 meses (IC95%, 14-51 meses) e 21 meses (IC95%, 15-27 meses; P =NS), respectivamente. A mediana da sobrevivência foi superior nos pacientes tratados com MP (31 meses [IC95%, 21-43 meses] vs. 14 meses [IC95%, 7-21 meses]; P =0,02), indicando superioridade do esquema MP.

Bula do Profissional da Saúde

Foram comparados dois esquemas de prednisolona oral no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI): dose baixa (0,5 mg/kg/dia) e dose convencional (1,0 mg/kg/dia). Cinquenta e nove pacientes adultos foram randomizados para cada um dos tratamentos, não se observando diferença estatística para as taxas de remissão entre os grupos (35% no grupo “dose baixa” e 39% no grupo “dose convencional”). Entretanto, o tempo médio de hospitalização foi menor no grupo “dose baixa” (20 dias vs. 50 dias; $P < 0,001$). Em conclusão, o tratamento da PTI com prednisolona oral em dose baixa tem a mesma eficácia da dose alta, mas se associa a menor tempo de permanência intra-hospitalar.

A prednisolona foi comparada com outros corticosteroides no tratamento da artrite reumatoide (AR). Foi conduzido estudo com 142 pacientes para comparar, durante 12 semanas, a prednisolona (7,5 mg/dia) com budesonida em cápsulas de liberação ileal (3 mg ou 9 mg) e placebo. A prednisolona e a budesonida 9 mg tiveram eficácia semelhante na melhora da artrite, resposta esta que teve magnitude superior ao placebo e à budesonida 3 mg. O critério de resposta ACR20 foi atingido em 25% dos pacientes tratados com placebo, 22% com budesonida 3 mg, 42% com budesonida 9 mg e 56% com prednisolona 7,5 mg. Eventos adversos atribuíveis aos glicocorticoides foram semelhantes nos grupos tratados com os mesmos. Não se observou rebote dos sintomas após a suspensão dos tratamentos.

Foi observada melhora nas seguintes variáveis após tratamento com prednisolona (na dose de 0,4 mg/kg/dia) durante 10 dias, em comparação com o placebo em pacientes com artrite reumatoide juvenil: grau de fraqueza muscular; fadiga; avaliação subjetiva global; avaliação global pelo médico; índices articulares de articulações comprometidas.

Foram comparados dois esquemas de corticosteroides para o tratamento da crise asmática: 65 pacientes adultos foram randomizados para tratamento parenteral (hidrocortisona, 100 mg IV a cada 6 horas por 72 horas) ou oral (prednisolona, 100 mg VO uma vez ao dia por 72 horas). Todos os pacientes receberam corticosteroides inalatórios e broncodilatadores. Observou-se melhora significativa dos sintomas e do pico de fluxo expiratório (PEF) nos dois braços de tratamento, sem que houvesse diferença entre eles. A tolerabilidade também foi igual nos dois grupos, indicando que a prednisolona é uma alternativa eficaz e segura à corticoterapia parenteral no tratamento da exacerbação asmática em adultos.

Estudo duplo-cego controlado com placebo avaliou o impacto clínico e radiológico de um tratamento curto com prednisolona em pacientes com polipose nasal. Quarenta pacientes foram randomizados para prednisolona (50 mg/dia por 14 dias) ou placebo. A eficácia do tratamento foi avaliada pela avaliação médica, questionário de sintomas, rinoscopia e ressonância magnética (RM). Ao final de duas semanas, observou-se melhora dos sintomas nasais somente nos pacientes tratados com prednisolona, e tanto a MR quanto a rinoscopia mostraram redução do tamanho dos pólipos somente após o corticosteroide. O tratamento com prednisolona foi bem tolerado, sendo a insônia o único evento adverso relatado com frequência superior ao grupo placebo.

Resultados positivos foram obtidos em um estudo tailandês com 105 pacientes randomizados para prednisolona (50 mg/dia) ou placebo durante 14 dias. A resposta clínica foi avaliada pelo escore de sintomas nasais, índice de pico de fluxo e escore de pólipos nasais. Além disso, foi realizada rinoscopia e exames radiográficos para avaliar o tamanho dos pólipos. Observou-se melhora clínica e redução do tamanho dos pólipos apenas nos pacientes tratados com prednisolona ($P < 0,001$ para todas as variáveis). A presença de pólipos grau 3 ou superior foi um preditor de menor resposta ao tratamento.

Um estudo controlado com placebo conduzido na Turquia avaliou a associação de prednisolona (20 mg, duas vezes ao dia) nos primeiros 40 dias de tratamento com esquema antituberculoso em pacientes HIV-negativos com TBP. Em comparação com o grupo placebo, os pacientes tratados com o corticosteroide apresentaram resolução mais rápida da febre, maior ganho de peso corporal, maior elevação da albumina sérica, melhora radiológica e negatização do escarro mais rápida e menor tempo de permanência no hospital. Nenhum evento adverso significativo foi observado.

Foram acompanhados 280 pacientes com sarcoidose pulmonar estágios I e II, sem manifestações extrapulmonares, que foram randomizados para tratamento com prednisolona por 6 meses, 12 meses ou para observação somente. A dose de prednisolona prescrita foi de 40 mg/dia, com redução gradual de 5 mg a cada semana até a dose de manutenção de 10 mg/dia. Observou-se regressão radiológica mais significativa nos pacientes tratados com prednisolona.

Foram comparadas duas estratégias anti-inflamatórias em 40 pacientes com uveíte que seriam submetidos a facoemulsificação e implante de lente acrílica intraocular: grupo 1, dose única de metilprednisolona IV (15 mg/kg), 30 minutos antes da cirurgia; grupo 2, prednisolona VO (0,5 mg/kg/dia), iniciada duas semanas antes da cirurgia, com desmame gradual após o procedimento. A flaresfotometria (que mede o número de partículas em suspensão no humor aquoso) mostrou maior aumento no número do “flare” e de células na câmara anterior nos pacientes que receberam o corticosteroide IV, em comparação com a prednisolona VO, indicando que o último foi mais eficaz em preservar a integridade da barreira hemato-aquosa.

Bula do Profissional da Saúde

Foi avaliado se o prolongamento da corticoterapia além das 8 semanas do esquema convencional poderia diminuir a taxa de recidivas. Quarenta e cinco crianças no primeiro episódio de SNI foram randomizadas para o tratamento convencional de 8 semanas ou tratamento prolongado de 16 semanas (2,0 mg/kg/dia por 4 semanas → 1,5 mg/kg/dia por 4 semanas → 1,0 mg/kg em dias alternados por 4 semanas → 1,0 mg/kg em dias alternados por 4 semanas). O tempo até a primeira recidiva foi maior nos pacientes tratados com o esquema prolongado (média, 222,2 dias; mediana, 120 dias) em comparação com o esquema convencional (média, 134,3 dias; mediana, 96,5 dias). A porcentagem de pacientes sem recidivas 6 e 12 meses após a interrupção do corticosteroide foi de 40,9% e 27,3%, para o tratamento prolongado e 21,7% e 8,7% para o tratamento convencional, respectivamente.

Foi comparada a budesonida oral com a prednisolona no tratamento da colite ulcerativa, em 72 pacientes, durante 9 semanas. A dose utilizada de prednisolona foi de 40 mg/dia, com desmame gradual. Observou-se equivalência dos dois tratamentos em relação ao escore endoscópico, mas em relação ao escore histopatológico, a prednisolona foi superior. Por ter baixa biodisponibilidade por via oral, a budesonida não interferiu na secreção endógena de cortisol, ao contrário da prednisolona.

Ohga, S. et al. Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*, v. 79, p. 22-30, 2004.

Igarashi, S. et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 23, p. 6489-6498, 2005. Bernard, T. et al. Mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, v. 15, p. 481-485, 1994.

Keldsen, N. et al. Multiple myeloma treated with mitoxantrone in combination with vincristine and prednisolone (NOP regimen) versus melphalan and prednisolone: a phase III study. *Nordic Myeloma Study Group (NMSG). European Journal of Hematology*, v. 51, p. 80-85, 1993.

Ohmine, K. et al. Low-dose prednisolone therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki. The Japanese journal of Clinical Hematology*, v. 41, p. 8-11, 2000.

Kirwan, J.R. et al. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 63, p. 688-695, 2004.

Wallace, C.A. et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, v. 64, p. 2012-2021, 2012. Dembla, G. et al. Oral versus intravenous steroids in acute exacerbation of asthma--randomized controlled study. *The Journal of the Association of Physicians of India*, v. 59, p. 621-623, 2011.

Hissaria, P. et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 118, p.128-133, 2006.

Kirtsreesakul, V. et al. Clinical efficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis. *Rhinology*, v. 49, p. 525-532, 2011.

Bilaceroglu, S. et al. Prednisolone: a beneficial and safe adjunct to antituberculosis treatment? A randomized controlled trial. *The international journal of tuberculosis and lung disease. The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, v. 3, p. 47-54, 1999.

Eule, H. et al. Corticosteroid therapy of intrathoracic sarcoidosis stages I and II--results of a controlled clinical trial. *Zeitschrift fur Erkrankungen der Atmungsorgane* 149, 142-147, 1977.

Meacock, W.R. et al. Steroid prophylaxis in eyes with uveitis undergoing phacoemulsification. *The British Journal of Ophthalmology*, v. 88, p. 1122-1124, 2004.

Bagga, A. et al. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, v. 13, p. 824-827, 1999.

Lofberg, R. et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*, v. 110, p. 1713-1718, 1996.

Meacock, W.R. et al. Steroid prophylaxis in eyes with uveitis undergoing phacoemulsification. *The British Journal of Ophthalmology*, v. 88, p. 1122-1124, 2004.

Bagga, A. et al. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, v. 13, p. 824-827, 1999.

Lofberg, R. et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*, v. 110, p. 1713-1718, 1996.

Meacock, W.R. et al. Steroid prophylaxis in eyes with uveitis undergoing phacoemulsification. *The British Journal of Ophthalmology*, v. 88, p. 1122-1124, 2004.

Bagga, A. et al. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, v. 13, p. 824-827, 1999.

Lofberg, R. et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*, v. 110, p. 1713-1718, 1996.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Bula do Profissional da Saúde

A prednisolona é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal quando administrada oralmente. A ligação da prednisolona às proteínas plasmáticas é de 70 a 90% e sua meia-vida é de 2 a 4 horas. A metabolização é hepática e é excretada na urina como conjugados de sulfato e glicuronídeos.

A prednisolona é um análogo sintético adrenocorticoesteroide; é um esteroide sob a forma de álcool livre ou esterificado, com propriedades predominantes dos glicocorticoides. Pode reproduzir alguns efeitos dos glicocorticoides endógenos, mas após a administração de altas doses terapêuticas podem surgir efeitos que necessariamente não se assemelham aos dos hormônios adrenocorticais.

A prednisolona pode causar alguns efeitos metabólicos baseados em sua propriedade glicocorticoide: estímulo da gliconeogênese; aumento do depósito de glicogênio no fígado; inibição da utilização da glicose; diminuição da tolerância a carboidratos; atividade anti-insulínica; aumento do catabolismo proteico; aumento da lipólise; estímulo da síntese e armazenamento de gordura; aumento da taxa de filtração glomerular (aumento na excreção urinária de urato sem alteração na excreção de creatinina); excreção aumentada de cálcio.

A produção de eosinófilos e linfócitos é diminuída e há estímulo da eritropoiese e da produção de leucócitos polimorfonucleares. Há inibição dos processos inflamatórios (edema, deposição de fibrina, dilatação capilar, migração de leucócitos e fagocitose), e de estágios tardios da cicatrização (proliferação capilar, deposição de colágeno e cicatrização). Com o uso de prednisolona, a corticotrofina tem a sua produção inibida e isso leva à supressão da produção de corticosteroides andrógenos. Pode haver alguma atividade mineralocorticoide, ocorrendo estímulo da perda de potássio intracelular e entrada de sódio nas células. Esse efeito é evidente nos rins, e pode levar ao aumento da retenção de sódio e à hipertensão.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes alérgicos à prednisolona ou a qualquer outro componente da fórmula; e para pacientes com infecções fúngicas sistêmicas ou infecções não controladas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes sob terapia com corticosteroides submetidos a situações incomuns de estresse (trauma, cirurgia, etc.), recomenda-se que a dosagem de corticosteroides seja aumentada rapidamente, antes, durante e após a situação estressante.

Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o tratamento.

Durante o uso de corticosteroides pode haver diminuição da resistência e dificuldade na localização de infecções.

O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão dos nervos ópticos e pode aumentar a ocorrência de infecções secundárias oculares devido a fungos e viroses.

Doses médias e elevadas de hidrocortisona e cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sódio e água e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos ocorrem menos frequentemente com os derivados sintéticos, a não ser quando utilizados em altas doses.

Altas doses de corticosteroides, bem como doses habituais, podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água e aumento da excreção de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio. Considerar a possibilidade de dieta hipossódica e suplementação de potássio, quando os corticosteroides forem utilizados.

Quando em terapia com corticosteroides, os pacientes não devem ser vacinados contra varíola. Outras imunizações não devem ser feitas em pacientes sob corticoterapia, especialmente em altas doses, devido aos possíveis riscos de complicações neurológicas e a ausência de resposta imune.

Crianças e adultos sob terapia imunossupressora são mais sensíveis a infecções do que indivíduos saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem ter um curso mais grave e até fatal em crianças e adultos não-imunes sob corticoterapia. Em crianças e adultos que não tiveram infecções causadas por esses agentes, deve-se ter o cuidado especial de evitar a exposição aos mesmos. Desconhece-se como a dose, via e duração de administração de corticosteroides podem afetar o risco de desenvolvimento de infecção disseminada. A contribuição da causa da doença e/ou tratamento prévio com corticosteroides a este risco também é desconhecida. Se o paciente for exposto à varicela, pode ser indicada a profilaxia com imunoglobulina específica para varicela. Se o paciente for exposto ao sarampo, pode ser indicada a profilaxia com *pool* de imunoglobulinas intramuscular. Caso ocorra o desenvolvimento da varicela, deve-se considerar o tratamento com agentes antivirais.

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

Bula do Profissional da Saúde

O uso de prednisolona em tuberculose ativa deve ser restrito a casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nas quais o corticosteroide é usado para o controle da doença associado a um regime antituberculoso apropriado.

Quando os corticosteroides forem indicados a pacientes com tuberculose latente ou com reatividade à tuberculina é necessária rigorosa observação, pois pode haver reativação da doença. Durante corticoterapia prolongada, estes pacientes devem receber quimioprofilaxia.

Lactação: a prednisolona é excretada no leite materno em baixos níveis (menos de 1% da dose administrada). Medidas de cautela devem ser tomadas quando a prednisolona é administrada a lactantes.

Recém-nascidos e crianças de mães que receberam doses altas de corticosteroides, durante a gravidez, devem ser observados quanto a sinais de hipoadrenalismo.

As crianças que utilizam esteroides, em longo prazo, devem ser cuidadosamente observadas em relação ao aparecimento de reações adversas graves potenciais, como: obesidade, retardo no crescimento, osteoporose (diminuição da densidade óssea) e supressão adrenal.

Há risco de insuficiência adrenal em função de retirada súbita do fármaco após terapia prolongada, podendo ser evitada mediante redução gradativa da dose.

Em casos de insuficiência adrenocortical induzida por prednisolona, pode-se minimizar o quadro por redução gradual da dosagem. Devido à possibilidade de persistência desse quadro após a interrupção do tratamento por algum tempo, pode ser necessário reiniciar a corticoterapia em situações de estresse. Como a secreção de mineralocorticoide pode estar reduzida, deve-se administrar concomitantemente sais ou mineralocorticoides.

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

Em pacientes portadores de hipotireoidismo ou com cirrose, existe aumento do efeito do corticosteroide.

Pacientes portadores de herpes simples ocular devem utilizar corticosteroides com cautela pois pode haver possível perfuração de córnea.

A menor dose possível de corticosteroide deve ser utilizada a fim de se controlar as condições sob tratamento. Quando a redução da dosagem for possível, esta deve ser feita gradualmente.

Podem aparecer distúrbios psíquicos quando do uso de corticosteroides, variando desde euforia, insônia, alteração do humor, alteração de personalidade, depressão grave até manifestações de psicose ou instabilidade emocional. Tendências psicóticas preexistentes podem ser agravadas pelos corticosteroides.

Em hipoprotrombinemia, o ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cautela quando associado à corticoterapia.

Deve haver cuidado na utilização de esteroides em casos de colite ulcerativa não-específica, caso haja possibilidade de perfuração iminente (já que há risco de perfuração gastrointestinal), abscesso ou outras infecções piogênicas; diverticulite; anastomoses de intestino; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão; osteoporose (diminuição da densidade óssea) e *miastenia gravis*.

O crescimento e desenvolvimento de crianças sob corticoterapia prolongada devem ser observados cuidadosamente.

Embora estudos clínicos controlados tenham demonstrado a efetividade dos corticosteroides em aumentar a rapidez da resolução do problema das exacerbações agudas da esclerose múltipla, eles não demonstraram que os corticosteroides afetam o resultado final do histórico natural da doença. Os estudos mostram que doses relativamente maiores de corticosteroides são necessárias para alcançar um efeito significativo.

Pressão arterial, peso corporal, dados rotineiros de laboratório, incluindo glicose pós-prandial de 2 horas e potássio sérico, raio-x de tórax e partes superiores devem ser obtidos a intervalos regulares.

Como estudos adequados de reprodução humana não foram feitos com corticosteroides, o uso de prednisolona na gravidez, lactação ou em mulheres com potencial de engravidar, requer que os possíveis benefícios da droga justifiquem o risco potencial para a mãe, embrião ou feto.

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

Interação Medicamento-Medicamento:

- Severidade maior:

Bula do Profissional da Saúde

Efeito da interação: risco de ulceração gastrointestinal ou hemorragia pode ser aumentado quando estas substâncias são utilizadas concomitantemente com glicocorticoides, entretanto o uso concomitante de anti-inflamatórios não-esteroidais no tratamento de artrite deve promover benefício terapêutico aditivo e permitir redução de dosagem de glicocorticoide.

Medicamento: Álcool ou drogas anti-inflamatórias não-esteroidais

- Severidade moderada:

Efeito da interação: o uso concomitante a longo prazo com glicocorticoides pode aumentar a pressão intraocular.

Medicamento: anticolinérgicos, especialmente atropina e compostos relacionados.

Efeito da interação: os efeitos dos derivados cumarínicos ou da indandiona geralmente diminuem (mas podem aumentar em alguns pacientes), quando estes medicamentos são utilizados concomitantemente com glicocorticoides. Ajustes de dose baseados na determinação do tempo de protrombina podem ser necessários durante e após a terapia com glicocorticoide.

O potencial de ocorrência de ulceração gastrointestinal ou hemorragia durante terapia com glicocorticoide e os efeitos dos glicocorticoides na integridade vascular, podem apresentar-se aumentados em pacientes que recebem terapia com anticoagulante ou trombolítico

Medicamento: anticoagulantes, derivados cumarínicos ou indandionas, heparina, estreptoquinase ou uroquinase.

Efeito da interação: os glicocorticoides podem aumentar as concentrações de glicose no sangue. Ajuste de dose de um ou ambos agentes pode ser necessário quando a terapia com glicocorticoide é descontinuada.

Medicamento: agentes antidiabéticos, sulfonilureia ou insulina.

Efeito da interação: alterações na condição da tireoide do paciente podem ocorrer como um resultado de administração, alteração na dosagem ou descontinuação de hormônios da tireoide ou agentes antitireoidianos, podendo necessitar de ajuste de dosagem de corticosteroide, uma vez que a depuração metabólica de corticosteroides diminui em pacientes com hipotireoidismo e aumenta em pacientes com hipertireoidismo. Os ajustes de dose devem ser baseados em resultados de testes de função da tireoide.

Medicamento: agentes antitireoidianos ou hormônios da tireoide.

Efeito da interação: estrogênios podem alterar o metabolismo, levando à diminuição da depuração, aumentando a meia-vida de eliminação e aumentando os efeitos terapêuticos e toxicidade dos glicocorticoides. O ajuste de dose dos glicocorticoides pode ser requerido durante e após o uso concomitante.

Medicamento: Estrogênios ou contraceptivos orais contendo estrogênios.

Efeito da interação: o uso concomitante de glicocorticoides pode aumentar a possibilidade de arritmias ou toxicidade digitálica associada com hipocalemia.

Medicamento: glicosídeos digitálicos.

Efeito da interação: efeitos de natriuréticos e diuréticos podem diminuir as ações de retenção de sódio e fluidos de corticosteroides e vice-versa.

O uso concomitante de diuréticos depletors de potássio com corticosteroides pode resultar em hipocalemia. A monitoração da concentração de potássio sérico e função cardíaca é recomendada.

Efeito de diuréticos no potássio excessivo e/ou corticosteroide nas concentrações de potássio sérico pode ser diminuído durante uso concomitante. A monitoração das concentrações de potássio sérico é recomendada.

Medicamento: diuréticos

Efeito da interação: inibição do crescimento em resposta ao somatrem ou somatropina pode ocorrer com uso terapêutico crônico de doses diárias (por m² de superfície corporal) que excedam 2,5 – 3,75 mg de prednisolona oral ou 1,25 - 1,88 mg de prednisolona parenteral.

É recomendado que estas doses não sejam excedidas durante a terapia com somatrem ou somatropina. Se doses maiores forem necessárias, a administração de somatrem ou somatropina deve ser postergada.

Medicamento: somatropina.

Bula do Profissional da Saúde

Efeito da interação: drogas que induzem a atividade das enzimas metabólicas hepáticas da fração microsossomal podem aumentar o metabolismo da prednisolona, requerendo, em terapias concomitantes, o aumento da dosagem de prednisolona.

Medicamento: barbituratos e drogas indutoras enzimáticas.

- Severidade menor:

Efeito da interação: glicocorticoides, especialmente prednisolona, podem aumentar o metabolismo hepático e/ou excreção de isoniazida, levando à diminuição das concentrações plasmáticas e eficácia da isoniazida, especialmente em pacientes que sofrem acetilação rápida. O ajuste de dose de isoniazida pode ser necessário durante e após o uso concomitante.

Medicamento: isoniazida

Interação Medicamento - Exame laboratorial:

Severidade menor:

Efeito da interação: a prednisolona pode resultar em falso aumento dos níveis de digoxina.

Medicamento: digoxina

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O fosfato sódico de prednisolona solução deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Aspectos físicos: frasco de plástico âmbar contendo 60 mL e 120 mL + copo dosador.

Características organolépticas: solução incolor, límpida, odor característico.

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

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR POSOLOGIA

ATENÇÃO: utilizar o copo medidor que acompanha o produto. Este copo está graduado de mL em mL. Em caso de dúvida consulte seu médico (1 mL de solução equivale a 3 mg prednisolona. Cada mg de prednisolona equivale a 1,34 mg de fosfato sódico de prednisolona).

A dosagem inicial de fosfato sódico de prednisolona solução oral pode variar de 5 a 60 mg por dia, dependendo da doença específica que está sendo tratada. As doses de fosfato sódico de prednisolona solução oral requeridas são variáveis e devem ser individualizadas de acordo com a doença em tratamento e a resposta do paciente. Para bebês e crianças, a dosagem recomendada deve ser controlada pela resposta clínica e não pela adesão estrita ao valor indicado pelos fatores idade e peso corporal. Iniciar a terapia com a menor dose da posologia em idosos.

A dosagem deve ser reduzida ou descontinuada gradualmente quando a droga for administrada por mais do que alguns dias.

Crianças: A dose pediátrica inicial pode variar de 0,14 a 2 mg/kg de peso por dia, ou de 4 a 60 mg por metro quadrado de superfície corporal por dia, administrados de 3 a 4 vezes por dia. Posologias para recém-nascidos e crianças devem ser orientadas segundo as mesmas considerações feitas para adultos, ao invés de se adotar rigidez estrita aos índices para idade ou peso corporal. Na Síndrome Nefrótica utiliza-se 60mg/m²/dia em 3 vezes ao dia por 4 semanas, seguidas de 40mg/m² em dias alternados, por 4 semanas.

Em situações de menor gravidade, doses mais baixas, geralmente, são suficientes, enquanto que para alguns pacientes, altas doses iniciais podem ser necessárias. A dose inicial deve ser mantida ou ajustada até que a resposta satisfatória seja notada. Depois disso deve-se determinar a dose de manutenção por pequenos decréscimos da dose inicial a intervalos de tempo determinados, até que se alcance a dose mais baixa para se obter uma resposta clínica adequada. Deve-se ter em mente que é necessária uma constante observação em relação à dosagem de fosfato sódico de prednisolona solução oral.

Bula do Profissional da Saúde

Se por um período razoável de tempo não ocorrer resposta clínica satisfatória, o tratamento com fosfato sódico de prednisolona solução oral deve ser interrompido e o paciente transferido para outra terapia apropriada.

Incluem-se as situações nas quais pode ser necessário ajuste na dose: mudança no estado clínico secundário por remissão ou exacerbação no processo da doença, a suscetibilidade individual do paciente à droga e o efeito da exposição do paciente a situações estressantes não diretamente relacionadas à doença em tratamento; se for necessário que o tratamento seja interrompido, é recomendado que a retirada seja gradual e nunca abrupta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de fosfato sódico de prednisolona solução oral têm sido do mesmo tipo das relatadas para outros corticosteroides e normalmente podem ser revertidas ou minimizadas com a redução da dose, sendo isto preferível à interrupção do tratamento com o fármaco.

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

Reações comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$):

Gastrintestinais: Aumento do apetite; indigestão; úlcera péptica (ulceração do estômago e/ou duodeno) com possível perfuração e hemorragia; pancreatite e esofagite ulcerativa.

Neurológicas: Nervosismo, fadiga e insônia.

Dermatológicas: Reações alérgicas locais.

Oftálmicas: Catarata; glaucoma e exoftalmia. O estabelecimento de infecções secundárias por fungos ou vírus dos olhos pode também ser intensificado.

Endócrinas: Redução da tolerância aos carboidratos (pré-diabetes), manifestação de diabetes *mellitus* latente e aumento das necessidades de insulina ou hipoglicemiantes orais em diabéticos. O tratamento com doses elevadas de corticosteroides pode induzir o aumento acentuado dos triglicérides no sangue, com plasma leitoso.

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$):

Dermatológicas: Retardo da cicatrização, atrofia cutânea; petéquias e equimoses; eritema/rubor facial; sudorese excessiva; supressão a reações de alguns testes cutâneos; urticária, edema angioneurótico (edema nos olhos e lábios) e dermatite alérgica. Facilidade em ter hematoma, acne na face, peito e costas e estrias avermelhadas nas coxas, nádegas e ombros.

Neurológicas: Convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente após tratamento; cefaleia; vertigem; atividade motora aumentada, alterações isquêmicas de nervos, alterações no eletroencefalograma e crises.

Psiquiátricas: Euforia, depressão grave com manifestações psicóticas, alterações da personalidade, hiperirritabilidade e alterações do humor.

Endócrinas: Irregularidades menstruais; desenvolvimento de estado cushingoide; supressão do crescimento fetal ou infantil; ausência de resposta secundária adrenocortical e hipofisária, especialmente em situações de estresse, como trauma, cirurgia ou doença. Em alguns homens, o uso de corticosteroides resultou em aumento ou diminuição da motilidade e do número de espermatozoides.

Gastrintestinais: Distensão abdominal; diarreia ou constipação; náuseas; vômitos; perda do apetite (que pode resultar em perda de peso), irritação do estômago.

Hidroeletrolíticas: Retenção de sódio; retenção de líquido; insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis; alcalose hipocalêmica e aumento da pressão arterial.

Musculoesqueléticas: Miopatia (fraqueza muscular); perda de massa muscular; osteoporose, necrose asséptica da cabeça umeral e femoral; fratura patológica de ossos longos e das vértebras; agravamento dos sintomas da *miastenia gravis* e ruptura do tendão.

Metabólicas: Balanço negativo de nitrogênio devido ao catabolismo proteico.

Durante a experiência pós-comercialização, foram observadas as seguintes reações adversas sem incidência definida: arritmias (taquicardia ou bradicardia); albuminúria; aumento de peso; dor no peito; dorsalgia; mal estar geral; palidez; sensação de calor ou de frio; descoloração da língua; sensibilidade dos dentes; sialorreia; soluço; xerostomia; dispneia; rinite; tosse; frequência miccional aumentada; isquemia de origem periférica; perda ou alteração do paladar; parosmia; hipertonia; nistagmo; paralisia facial; tremor; aumento da libido; confusão; distúrbio do sono e sonolência.

Bula do Profissional da Saúde

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10.SUPERDOSE

Sintomas

Não foram relatados os efeitos de ingestão acidental de grandes quantidades de prednisolona em um curto período de tempo.

O que fazer antes de procurar socorro médico?

Devem-se evitar a provocação de vômitos e a ingestão de alimentos ou bebidas. O mais indicado é procurar um serviço médico, tendo em mãos a embalagem do produto e, de preferência sabendo-se a quantidade exata de medicamento ingerida. Pode-se, alternativamente, solicitar auxílio ao Centro de Assistência Toxicológica da região, o qual deve fornecer as orientações para a superdose em questão.

Superdose aguda com glicocorticoides, incluindo prednisolona, não deve levar a situações de risco de morte. Exceto em doses extremas, poucos dias em regime de alta dose com glicocorticoides torna improvável que a produção de resultados nocivos, na ausência de contraindicações específicas, como em pacientes com *diabetes mellitus*, glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou em pacientes que estejam fazendo uso de medicações, como: digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletos de potássio. O seu tratamento inclui a indução de emese ou através de lavagem gástrica. As possíveis complicações associadas devem ser tratadas especificamente. Este medicamento deve ser usado somente na dose recomendada. Se você utilizar grande quantidade deste medicamento, procure imediatamente socorro médico, levando a bula do produto.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0392.0188

Farm. Resp.: Dra. Angelina Fernandes
CRF-GO nº 16016

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda.
Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01
DAIA - Anápolis - GO
CNPJ: 30.222.814/0001-31
Indústria Brasileira

XXXXXX- 10/20A



www.vitamedic.ind.br



Bula do Profissional da Saúde

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
19/10/2020	3626351/20-6	10459 - GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Versão Inicial	VP/VPS	3,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 60 ML + CP MED 3,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 120 ML + CP MED
01/12/2020	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Dizeres legais	VP/VPS	3,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 60 ML + CP MED 3,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB X 120 ML + CP MED