Duoflam®

dipropionato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Suspensão injetável

5 mg/mL + 2 mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:
Duoflam®
dipropionato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona

APRESENTAÇÕES
Duoflam® - Suspensão injetável 5mg/mL + 2 mg/mL em embalagens contendo 25 ampolas de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, PERIARTICULAR, INTRABÚRSICA, INTRADÉRMICA, INTRALESIONAL E EM TECIDOS MOLES.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 15 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL da suspensão injetável contém:
dipropionato de betametasona..... 6,43 mg*
* equivalente 5 mg de betametasona
fosfato dissódico de betametasona..... 2,63 mg*
* equivalente 2 mg de betametasona
veículo q.s.p.....1 mL
Excipientes: álcool benzílico, edetato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, macrogol, polissorbato 80, carmelose sódica, fosfato de sódio dibásico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES
Duoflam® Injetável está indicado para o tratamento de doenças agudas e crônicas que respondem aos corticoides. A terapia hormonal com corticosteroide é coadjuvante e não substitui a terapêutica convencional.

Duoflam® é indicado para os seguintes quadros clínicos:

Alterações osteomusculares e de tecidos moles – Artrite reumatoide, osteoartrite, bursite, espondilite anquilosante, espondilite radiculite, dor no cóccix, ciática, lumbalgo, torcicolo, exostose, fascite.

Condições alérgicas – Asma brônquica crônica (inclusive terapia adjuvante para o estado de mal asmático), rinite alérgica devida a pólen, edema angioneurótico, bronquite alérgica, rinite alérgica sazonal ou perene, hipersensibilidade à droga, doença do soro, picadas de insetos.

Condições dermatológicas – Dermatite atópica, neurodermatite circunscrita (líquen simples crônico), dermatite de contato, dermatite solar grave, urticária, líquen plano hipertrófico, necrobiose lipoídica associada com diabetes mellitus, alopecia areata, lúpus eritematoso discoide, psoríase, queloides, pênfigo, dermatite herpetiforme, acne cística.

Doenças do colágeno – Lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, dermatomiosite, poliarterite nodosa.

Tumores Malignos – Para o tratamento paliativo de leucemias e linfomas em adultos, leucemia aguda da infância.

Outras condições – Síndrome adrenogenital, colite ulcerativa, ileíte regional, doença celíaca, afecções dos pés (bursite, *hallux rigidus*, 5º dedo varo), afecções necessitando de injeções subconjuntivais, transtornos hematológicos que respondem aos corticosteroides, síndrome nefrítica e síndrome nefrótica.

A insuficiência adrenocortical primária ou secundária poderá ser tratada com **Duoflam®** Injetável, mas deverá haver suplementação com mineralocorticoides.

Duoflam® injetável é recomendado para:
1) injeções intramusculares para doenças que respondem aos corticoides sistêmicos;
2) injeções diretamente nos tecidos moles afetados, quando indicado;
3) injeções intra-articulares e periarticulares em artrites;
4) injeções intralesionais para várias condições dermatológicas e

5) injeções locais para certos transtornos inflamatórios e císticos dos pés.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ASMA

Jacyna e colaboradores realizaram um estudo aberto envolvendo 30 pacientes com asma brônquica. Os pacientes receberam doses intramusculares de 1 a 2mL de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL e foram avaliados semanalmente durante 6 semanas. Observou-se alívio dos sintomas de asma já do primeiro ao segundo dia da aplicação em 73% dos pacientes. Além disso, 40% dos pacientes ficaram livres de recidivas durante as seis semanas de acompanhamento. Não foram relatados eventos adversos neste estudo de curta duração.[1]

Ljaljevic e colaboradores compararam os efeitos de uma dose única de 1mL de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona com uma dose de 1mL de acetato de metilprednisolona (40mg), ambas por via intramuscular, em pacientes com asma crônica. O tempo para início do alívio dos sintomas foi igual nos dois grupos (2,4 dias). Contudo, os pacientes alocados para o tratamento com 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL tiveram maior duração de alívio dos sintomas (27 dias versus 8,5 dias para o grupo acetato de metilprednisolona, $P < 0,002$). Consequentemente, aquele grupo necessitou de número maior de injeções para o controle dos sintomas durante o período do estudo de seis semanas (1,1 versus 2,4 injeções, $P < 0,002$). O percentual de pacientes que respondeu positivamente foi superior no grupo 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL (100% versus 77,8%, $P = 0,046$) e a taxa de eventos adversos (cefaleia, sonolência e mal-estar) foi igual nos dois grupos. [2]

Mazzei e colaboradores realizaram um estudo aberto envolvendo 51 pacientes com asma brônquica com idade entre 15 e 71 anos. Cada paciente recebeu uma dose de 1 mL de por via intramuscular de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona, após a primeira avaliação. Foram então acompanhados com visitas semanais durante 6 semanas. Resposta clínica considerada boa ou excelente foi obtida em 96% dos pacientes, sendo que 43% e 88% dos indivíduos apresentaram remissão completa dos sintomas na primeira e na segunda semana após a dose, respectivamente. A duração do efeito variou de 14 a 46 dias, com uma média de 42 dias. As reações adversas ao tratamento foram leves e passageiras (aumento de apetite e astenia). [3]

DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

Foi realizado um estudo duplo-cego controlado que comparou a eficácia e a segurança de injeções intra-articulares de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL com acetato de metilprednisolona (40mg/mL). Quarenta e nove pacientes com artrite reumatoide (idades de 27 a 73 anos) foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL ou acetato de metilprednisolona por injeção intra-articular.

As articulações tratadas foram joelho (n=40), cotovelo (n=3), tornozelo (n=4) e ombro (n=2). Apenas 4/26 pacientes do grupo 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL necessitaram uma segunda aplicação após 2-3 semanas da primeira, enquanto 12/23 pacientes do grupo acetato de metilprednisolona necessitaram uma segunda dose de corticoide. Os sintomas de dor, inchaço, disfunção e limitação motora melhoraram com ambos os tratamentos, porém de forma mais pronunciada após o uso de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL. Os eventos adversos relatados foram dois casos de ruborização após aplicação de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL, que desapareceram após 6 horas. [4]

Rosenthal e colaboradores avaliaram, em estudo aberto, os efeitos da aplicação intra-articular de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL para pacientes com afecções inflamatórias dos joelhos. Quarenta e um pacientes com artrite aguda no joelho foram submetidos a aplicação intra-articular de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL sem anestésico local. Melhora considerável e moderada ocorreram em 46,3%® e 21,9% dos pacientes, respectivamente.

Melhora leve ocorreu em 29,3% e ausência de efeito em apenas 1 paciente (2,4%). Foi observado alívio da dor e dos sintomas em menos de 24 horas em 75% dos pacientes, que persistiu por um tempo médio de 4,34 semanas. Não foram observados eventos adversos locais em nenhum paciente. Aumento do apetite, poliúria, sintomas gástricos moderados e eritema facial foram efeitos adversos sistêmicos observados após a administração intra-

articular de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL. Todos os eventos adversos desapareceram espontaneamente e não necessitaram tratamento específico. [5]

DOENÇAS ALÉRGICAS

A febre do feno (rinite alérgica sazonal devida a pólen) é uma afecção alérgica comum que responde ao tratamento com corticosteroides. Laursen e colaboradores compararam 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL intramuscular com beclometasona spray nasal e placebo num estudo duplo-cego e duplo-dummy. Trinta adultos com rinoconjuntivite sazonal foram distribuídos aleatoriamente para aplicação diária de 100µg de beclometasona spray em cada narina ou a uma aplicação intramuscular de 2 mL de 5 mg de dipropionato de betametasona mais 2 mg de fosfato de betametasona por mL imediatamente antes da estação de pólen do vidoeiro.

Os pacientes do grupo placebo e aqueles tratados com beclometasona spray apresentaram aumento dos sintomas de obstrução nasal, rinorreia, espirros e congestão ocular. Em contrapartida, aqueles tratados com 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL apresentaram redução da intensidade de todos os sintomas durante as seis semanas de acompanhamento. Em conclusão, uma única injeção de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL imediatamente antes da estação de pólen foi superior ao tratamento com corticosteroides tópicos no alívio de sintomas de rinoconjuntivite sazonal. [6]

Kronholm realizou um estudo em pacientes com rinoconjuntivite alérgica sazonal, que foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 10 mg de dipropionato de betametasona mais 4mg de fosfato de betametasona por via intramuscular ou acetato de metilprednisolona (80mg por via intramuscular). Ambos os tratamentos reduziram significativamente os sintomas oculares e nasais dos pacientes. Contudo, os escores de sintomas foram significativamente menores naqueles pacientes tratados com 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL. Nenhum paciente apresentou eventos adversos no período de observação. Em conclusão, 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL foi superior ao acetato de metilprednisolona no controle de sintomas de rinoconjuntivite alérgica sazonal. [7]

Referências Bibliográficas:

1. Jacyna K. Clinical evaluation of a new betamethasone preparation ('Diprospan') in the treatment of bronchial asthma. Pharmatherapeutica. 1977;1(10): 673-8.
2. Ljaljevic M. Comparison of a prolonged-acting betamethasone phosphate-dipropionate preparation (DIPROSPAN) with methylprednisolone acetate. A trial in chronic asthmatic patients. Clinical Trials Journal. 1976; 13(4):124-8.
3. Mazzei C, Lasala FG, Ambrosio JA. Efectos del dipropionato de betametasona inyetable en el asma bronquial crônica. Inv Med Internac. 1981; 8: 263-8.
4. Sorensen K. Intraarticular treatment of rheumatoid arthritis patients with steroids: a double-blind trial of Schering 263/1 vs Depo-Medrol®. Curr Ther Res. 1978; 23(2):173-86.
5. Rosenthal M. Diprophos für die intraartikuläre therapie arthritischer affektionen. Schweiz Rundschau Med (PRAXIS). 1978; 67: 169-70.
6. Laursen LC, Faurschou P,Munch EP. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. topical beclomethasone dipropionate and placebo in hay fever. Allergy 1988; 43 (6):420-4.
7. Kronholm A. Injectable depot cortosteroid therapy in hay fever. J Int Med Res 1979; 7(4): 314-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Duoflam® Injetável é uma associação de ésteres de betametasona que produz efeito anti-inflamatório, antialérgico a antirreumático. A atividade terapêutica imediata é fornecida pelo éster solúvel, fosfato dissódico de betametasona, que é rapidamente absorvido após a administração. A atividade prolongada é promovida pelo dipropionato de betametasona que, por ser de absorção lenta, controla os sintomas durante longo período. O tamanho reduzido do cristal de dipropionato de betametasona permite o uso de agulha de fino calibre (até calibre 25) para administração intradérmica e intralesional.

Duoflam® Injetável é uma suspensão aquosa injetável estéril de dipropionato de betametasona e fosfato dissódico de betametasona. Cada mL de **Duoflam®** Injetável contém 5mg de betametasona como dipropionato e 2mg de betametasona como fosfato dissódico, em veículo estéril tamponado e conservado.

Os glicocorticoides, como a betametasona, causam profundos e variados efeitos metabólicos e modificam a resposta imunológica do organismo à diversos estímulos. A betametasona possui grande atividade glicocorticoide e pequena atividade mineralocorticoide.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A exemplo dos outros corticoides, **Duoflam**® Injetável está contraindicado em pacientes com infecções sistêmicas por fungos, em pacientes com hipersensibilidade ao dipropionato de betametasona, fosfato de dissódico de betametasona, a outros corticoides ou a qualquer um dos componentes da fórmula.
Duoflam® Injetável não deverá ser administrado por via intramuscular em pacientes com púrpura trombocitopência idiopática.

Este medicamento é contraindicado para menores de 15 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Duoflam® Injetável NÃO deverá ser usado por via intravenosa ou subcutânea. Técnica estritamente asséptica é mandatória com uso de **Duoflam**® Injetável.

Agite antes de usar.

Duoflam® Injetável contém dois ésteres de betametasona, um dos quais, o fosfato dissódico de betametasona, desaparece rapidamente do local da injeção. O potencial para efeitos sistêmicos produzidos por esta porção solúvel de **Duoflam**® Injetável deverá ser considerada pelo médico ao usar este preparado.

A administração intramuscular de corticoides deverá ser feita profundamente em grandes massas musculares para evitar atrofia tissular local.
As injeções em tecidos moles, intralesionais e intra-articulares podem produzir efeitos sistêmicos locais.

É necessário o exame do líquido sinovial para excluir um processo infeccioso. Deve-se evitar a injeção local em uma articulação previamente infectada. O aumento da dor e do edema local, restrição maior dos movimentos articulares, febre e mal-estar são sugestivos da artrite séptica. Se a infecção for confirmada, deverá ser instituída terapia antimicrobiana apropriada.

Corticosteroides não deverão ser injetados em articulações não estáveis, áreas infectadas ou espaços intervertebrais. Injeções repetidas em articulações com osteoartrite podem aumentar a destruição articular. Evitar injetar corticosteroides diretamente nos tendões devido a relatos de ruptura tardia do tendão. Em seguida à terapia corticoide intra-articular, o paciente deverá ser alertado quanto a evitar o uso excessivo da articulação na qual foi obtido benefício sintomático.

Devido à ocorrência de raros casos de reações anafiláticas com o uso parenteral de corticoides, deverão ser tomadas medidas apropriadas de precaução antes da administração, especialmente se o paciente apresentar histórico de alergia medicamentosa.

Com o tratamento prolongado, deverá ser considerada a transferência da administração parenteral para a oral, depois da avaliação dos potenciais benefícios e riscos.
Reajustes posológicos poderão ser necessários para remissões ou exacerbações do processo posológico, conforme a resposta individual de cada paciente sob tratamento e quando ocorrer exposição do paciente a situações de estresse, isto é, infecção grave, cirurgia ou traumatismo. Após o término de um tratamento prolongado com corticoides em altas doses, poderá ser necessária monitorização por até um ano.

Os corticoides podem mascarar sinais de infecção, e novas infecções podem surgir durante o seu uso. Quando os corticoides são usados, podem ocorrer diminuição da resistência e dificuldade de localizar o sítio de uma nova infecção.

O uso prolongado de corticoides pode produzir catarata subcapsular posterior, especialmente em crianças, glaucoma com possível dano ao nervo óptico, podendo ocorrer aumento da incidência de infecções oculares secundárias devidas a fungos ou vírus.

Altas doses de corticoides podem causar elevação da pressão arterial e retenção hidrossalina, assim como aumento da excreção de potássio. Esses efeitos ocorrem com menos frequência com os derivados sintéticos, exceto quando usados em altas doses.

Deve ser considerada uma dieta com restrição a sal e suplementação de potássio. Todos os corticoides aumentam a excreção de cálcio.

Enquanto em tratamento com corticosteroide, os pacientes não deverão ser vacinados contra varíola. Alguns procedimentos de imunização não deverão ser realizados em pacientes recebendo corticosteroides, principalmente em altas doses, devido ao provável risco de complicações neurológicas e falta de resposta por anticorpos. Quando o corticosteroide estiver sendo utilizado como terapia de reposição (por exemplo, Doença de Addison), os procedimentos de imunização poderão ser realizados normalmente.

Pacientes em uso de doses imunossupressoras de corticosteroides deverão ser alertados a evitar a exposição a pessoas portadoras de varicela ou sarampo, e, se forem expostas, deverão procurar orientação médica, principalmente no caso de crianças.

O tratamento com corticosteroides em pacientes com tuberculose ativa deverá ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais o corticosteroide é usado em associação com um esquema antituberculoso apropriado.

Se os corticoides forem indicados em pacientes com tuberculose latente ou com reatividade tuberculina, será necessária uma observação cuidadosa, uma vez que poderá ocorrer reativação da doença. Durante tratamento prolongado, estes pacientes deverão receber quimioprofilaxia. O uso da rifampicina no programa de quimioprofilaxia, devido o seu efeito de estimulação da depuração dos glicocorticoides, poderá impor um reajuste na dose empregada.

A menor dose possível de corticoide deverá ser usada para controlar a condição sob tratamento. Quando a redução da dose for possível, deverá ser gradual.

Insuficiência adrenocortical secundária, induzida pelo medicamento, poderá resultar da retirada muito rápida do corticoide, podendo ser minimizada pela redução gradual da dose. Essa insuficiência poderá persistir por meses após a descontinuação do tratamento, portanto, se ocorrer estresse durante este período, a corticoterapia deverá ser reinstituída. Se o paciente já estiver recebendo corticosteroides, a dose deverá ser aumentada. Uma vez que a secreção mineralocorticoide pode estar prejudicada, devem ser administrados sal e/ou mineralocorticosteroides concomitantemente.

Os efeitos dos corticoides são aumentados em pacientes com hipotireoidismo e em pacientes com cirrose hepática.
Aconselha-se cautela ao se usar corticoides em pacientes com herpes simples ocular devido à possibilidade de perfuração da córnea.

Podem ocorrer transtornos psíquicos com a terapia corticosteroide. Os corticoides podem agravar instabilidade emocional ou tendências psicóticas preexistentes.

Corticoides deverão ser usados com cautela em colite ulcerativa não especificada, quando houver probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infecção piogênica, em diverticulite, anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão arterial, osteoporose e *miastenia gravis*.

Como as complicações do tratamento com corticosteroides são dependentes da dose e duração do tratamento, uma decisão baseada na relação risco/benefício deverá ser tomada para cada caso individual.

O crescimento e desenvolvimento de crianças e lactentes fazendo uso prolongado de corticoides deverão ser acompanhados cuidadosamente, pois pode haver distúrbio no crescimento e inibição da produção endógena de cortisol.
O tratamento com corticosteroides pode alterar a motilidade e o número de espermatozoides.

A administração intra-articular e/ou intralesional pode produzir efeitos sistêmicos e locais, o que deverá ser levado em consideração em pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides oral e/ou parenteral.

Uso durante a gravidez e lactação
Como não foram feito estudos controlados de reprodução humana com corticosteroides, o uso de **Duoflam®** Injetável durante a gravidez ou em mulheres em idade fértil exige que os possíveis benefícios do fármaco sejam pesados contra os potenciais riscos para a mãe, o feto e o lactente. Crianças nascidas de mães que receberam doses substanciais de corticoides durante a gestação deverão ser observadas cuidadosamente para a detecção de sinais de hipoadrenalismo.

Os corticosteroides atravessam a barreira placentária e são detectados no leite materno.

Devido à ocorrência de passagem transplacentária dos corticosteroides, as crianças nascidas de mães que receberam corticosteroides durante a gravidez devem ser examinadas cuidadosamente para a verificação da rara ocorrência de catarata congênita.

Mulheres grávidas que receberam corticosteroides durante a gravidez devem ser monitoradas durante e após o parto para verificação de qualquer indicação de ocorrência de insuficiência adrenal devido ao estresse associado ao nascimento da criança.

Gravidez:
Categoria de Risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Devido à possibilidade de surgirem efeitos adversos indesejáveis com o uso do Duoflam® em lactentes, deverá ser tomada a decisão de descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Este medicamento pode causar *doping*.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações medicamento-medicamento
O uso concomitante de fenobarbital, rifampicina, fenitoína ou efedrina pode aumentar o metabolismo do corticosteroide, reduzindo, assim, seus efeitos terapêuticos.

Pacientes que estejam recebendo corticosteroides e estrogênios concomitantemente deverão ser observados devido a possível ocorrência de exacerbação dos efeitos dos corticosteroides.

O uso concomitante de corticosteroides com diuréticos depletores de potássio pode aumentar a hipocalemia.

O uso concomitante de corticoides com glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitálica associada à hipocalemia.

Os corticoides podem aumentar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Em todos os pacientes em uso de digitálicos, diuréticos depletores de potássio e anfotericina B, as concentrações dos eletrólitos séricos, principalmente os níveis de potássio, deverão ser monitorizadas cuidadosamente.

O uso concomitante de corticosteroides com anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou diminuir os efeitos anticoagulantes, havendo necessidade de ajustes posológicos.

Os corticosteroides podem diminuir as concentrações sanguíneas dos salicilatos. O ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cuidado em associação aos corticosteroides em pacientes com hipoprotrombinemia. Quando os corticosteroides forem administrados a diabéticos, poderão ser necessários reajustes posológicos dos antidiabéticos orais e da insulina.

Terapia concomitante com glicocorticoides pode inibir a resposta à somatotropina.

Interações medicamento-álcool
Os efeitos combinados de anti-inflamatórios não esteroides ou álcool com corticoides podem resultar em aumento da ocorrência ou da gravidade de ulcerações gastrintestinais.

Interações medicamento-exames laboratoriais – os corticoides podem afetar o teste de *"nitroblue tetrazolium"* para infecção bacteriana e produzir resultados falso-negativos.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.
Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.
Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Duoflam ® suspensão injetável armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz.

Mantenha a ampola no interior da caixa até o momento do uso.

O prazo de validade do produto mantido em sua embalagem original é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos
Duoflam® é uma suspensão opalescente, com pequeno depósito, de cor branca e após agitação, é branca com aspecto homogêneo e isenta de aglomerados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, PERIARTICULAR, INTRABÚRSICA, INTRADÉRMICA, INTRALESIONAL E EM TECIDOS MOLES.

Não está indicado para uso intravenoso ou subcutâneo.

Este produto só poderá ser injetado por via intramuscular profunda na região glútea usando exclusivamente agulha calibre 30/7.

Por se tratar de uma suspensão injetável, o **Duoflam**® deve ser aplicado por um profissional de saúde.
Agite antes de usar.

Técnica estritamente asséptica é mandatória para o uso do produto.

As necessidades posológicas são variáveis e deverão ser individualizadas com base na doença específica, na gravidade do quadro e na resposta do paciente ao tratamento.
A dose inicial deverá ser mantida ou ajustada até que uma resposta satisfatória seja obtida. Se uma resposta clínica satisfatória não ocorrer após um período de tempo razoável, o tratamento com **Duoflam**® Injetável deverá ser descontinuado e deverá ser iniciada outra terapia apropriada.

Administração sistêmica – para o tratamento sistêmico, **Duoflam**® Injetável deverá ser iniciado com 1 a 2mL na maioria das condições, repetindo-se a terapia, quando necessário. A administração é através de injeção

intramuscular (IM) profunda na região glútea. A dosagem e a frequência das administrações irão depender da gravidade da condição do paciente e da resposta terapêutica. Em doenças graves, como lúpus eritematoso sistêmico ou estado de mal asmático já controlados por medidas de emergência, 2 mL poderão ser necessários inicialmente.

Grandes variedades de condições dermatológicas respondem à administração IM de corticoides. Uma injeção de 1 mL, repetida de acordo com a resposta terapêutica, foi considerada como eficaz.
Em doenças do trato respiratório, o início da melhora dos sintomas ocorre dentro de poucas horas após a injeção intramuscular de **Duoflam**® Injetável. O controle efetivo dos sintomas com 1 a 2 mL é obtido na asma brônquica, febre do feno, bronquite alérgica e rinite alérgica.

No tratamento da bursite aguda ou crônica, resultados excelentes foram obtidos com 1 a 2 mL de **Duoflam**® Injetável administrados por via intramuscular, repetidos se necessário.

Administração local – o uso de anestésicos locais raramente é necessário. Se isto for desejável, **Duoflam**® poderá ser misturado (na seringa e não no frasco) com lidocaína ou procaína 1% a 2% ou anestésicos locais similares. Devem ser evitadas formulações que contenham metilparabeno, propilparabeno e fenol.

A dose necessária de **Duoflam**® é transferida para a seringa e, em seguida, o anestésico. A mistura na seringa deve ser agitada levemente.

Em bursites agudas subdeltoides, subcromiais, olecraniais e pré-patelares, uma injeção intrabúrsica de 1 a 2mL de **Duoflam**® Injetável poderá aliviar a dor e restaurar a completa movimentação dentro de poucas horas.

A bursite crônica poderá ser tratada com doses reduzidas, assim que os sintomas agudos estejam controlados. Em tenossinovite aguda, tendinite e peritendinite, uma injeção de **Duoflam**® Injetável poderá trazer alívio, Em formas crônicas destas doenças, poderão ser necessárias injeções repetidas, de acordo com as necessidades do paciente.

Após administração intra-articular de 0,5 mL a 2 mL de **Duoflam**® Injetável, ocorre alívio da dor, da sensibilidade e rigidez associadas à osteoartrite e à artrite reumatoide dentro de 2 a 4 horas. A duração do alívio, que varia amplamente nas duas condições, é de 4 semanas ou mais, na maioria dos casos.

Uma injeção intra-articular de **Duoflam**® Injetável é bem tolerada pela articulação e pelos tecidos periarticulares. As doses recomendadas para injeção intra-articular são:
- Grandes articulações (joelho, bacia, ombro): 1 – 2mL
- Médias articulações (cotovelo, punho, tornozelo): 0,5 – 1mL
- Pequenas articulações (pé, mão, tórax): 0,25 – 0,5mL

Afecções dermatológicas poderão responder à administração intralesional de **Duoflam**® Injetável. A resposta de algumas lesões não tratadas diretamente poderá ser devida a um leve efeito sistêmico do fármaco. No tratamento intralesional, é recomendada uma dose intradérmica de 0,2mL/cm² de **Duoflam**® Injetável distribuída igualmente com uma seringa do tipo tuberculina e agulha de calibre 26. A quantidade total de **Duoflam**® Injetável aplicada em todas as áreas não deverá exceder 1mL por semana.

Duoflam® Injetável poderá ser usado eficazmente em afecções do pé que sejam suscetíveis aos corticoides. Bursite sob heloma duro ou mole poderá ser controlada com duas injeções sucessivas de 0,25mL cada. Em algumas condições, como *hallux rigidus*, 5º dedo varo e artrite gotosa aguda, a melhora dos sintomas poderá ser rápida. Uma seringa do tipo tuberculina e uma agulha de calibre 25 são adequadas para a maioria das injeções. As doses recomendadas, em intervalos de aproximadamente uma semana, são: bursite sob heloma duro ou mole, 0,25mL – 0,5mL; bursite sob esporão de calcâneo, 0,5mL; bursite sobre *hallux rigidus*, 0,5mL; bursite sobre o 5º dedo varo, 0,5mL; cisto sinovial, 0,25mL – 0,5mL; neuralgia de Morton (metatarsalgia), 0,25mL – 0,5mL; tenossinovite, 0,5mL; periostite do cuboide, 0,5mL; artrite gotosa aguda, 0,5mL – 1mL.

Depois de obtida uma resposta favorável, a dosagem de manutenção deverá ser determinada através da diminuição da dose inicial em decréscimos graduais, a intervalos apropriados, até que seja encontrada a dose mínima capaz de manter uma resposta clínica adequada.

A exposição do paciente à situações de estresse não relacionadas à doença em curso poderá necessitar de aumento da dose de **Duoflam**® Injetável. Se for necessária a descontinuação do fármaco após tratamento prolongado, a dose deverá ser reduzida gradualmente.

Atenção: o produto depois de aberto não pode ser reutilizado. O conteúdo restante não deve ser utilizado em outras aplicações. Caso houver sobra, seu conteúdo deve ser descartado.

A seringa após a aplicação não deve ser reutilizada. Deve ser descartada em recipiente apropriado.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como alterações osteomusculares, gastrintestinais, dermatológicas, neurológicas, psiquiátricas, hiper ou hipopigmentação, atrofia cutânea e subcutânea, abscessos estéreis, rubor local pós-injeção (em seguida ao uso intra-articular).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas ao **Duoflam**® Injetável, como aos demais corticosteroides, estão relacionadas com a posologia e a duração do tratamento. Geralmente estas reações podem reverter-se ao mínimo com a redução da posologia, o que é geralmente preferível à suspensão do tratamento farmacológico.

Embora a incidência de reações adversas a **Duoflam**® Injetável seja baixa, a possível ocorrência de efeitos colaterais conhecidos dos corticoides deverá ser considerada.

As reações adversas relacionadas ao uso de **Duoflam**® Injetável, de acordo com a frequência de ocorrência e o sistema acometido são:

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10)
Sistema nervoso central: insônia.
Sistema gastrintestinal: dispepsia; aumento de apetite.
Organismo como um todo: aumento da incidência de infecções

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100)
Pele: dificuldade de cicatrização; telangectasias; piodermites; atrofia cutânea; foliculites; prurido cutâneo.
Sistema endócrino: diabetes mellitus; síndrome de Cushing exógena.
Sistema musculoesquelético: osteoporose
Sistema gastrintestinal: sangramento gastrintestinal.
Sistema geniturinário: hipocalemia; retenção de sódio e água; irregularidade menstrual.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000)
Pele: estrias; hematomas; reação de hipersensibilidade; acne; urticária; sudorese excessiva; *rash* cutâneo; hiperemia da face e pescoço após aplicação; sintomas e sinais no local de aplicação; hipertricose; hipopigmentação cutânea.
Sistema nervoso central: depressão; convulsões; tontura; cefaleia; confusão mental; euforia; distúrbio de personalidade; alteração de humor.
Sistema gastrintestinal: úlcera péptica; hepatomegalia; distensão abdominal; alteração em provas de função hepática.
Sistema geniturinário: oligospermia.
Sistema musculoesquelético: miopatia por corticosteroide; fraqueza muscular; mialgias.
Olhos: aumento da pressão intraocular; catarata.
Sistema cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica; arritmias cardíacas; insuficiência cardíaca congestiva; edema agudo do pulmão; trombose venosa profunda; vasculite.
Organismo como um todo: ganho de peso; infecção fúngica.

Reações cuja incidência não está determinada: soluços, alcalose hipocalêmica, perda de massa muscular, fraturas, necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero, fratura patológica dos ossos longos, ruptura de tendão, instabilidade articular decorrente de repetidas injeções intra-articulares, pancreatite, esofagite ulcerativa, adelgaçamento cutâneo, petéquias e equimose, eritema facial, diminuição ou supressão da reação aos testes cutâneos, edema angioneurótico, aumento da pressão intracraniana com edema de papila (pseudotumor cerebral), diminuição do crescimento na infância e no período intrauterino, falta de resposta adrenocortical e pituitária, particularmente em períodos de estresse, como trauma, cirurgias ou doenças; diminuição da tolerância aos

carboidratos, manifestações clínicas de diabetes mellitus latente, aumento das necessidades diárias de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos, glaucoma, balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico, manifestações psicóticas, reações anafiláticas, hipotensão arterial, choque, dermatite alérgica, exoftalmia, agravamento dos sintomas na miastenia gravis.

Reações adversas relacionadas ao tratamento corticoide parenteral incluem: casos raros de cegueira associados ao tratamento intralesional da face e da cabeça; hiper ou hipopigmentação, atrofia cutânea e subcutânea; abscessos estéreis; área de rubor pós injeção (em seguida ao uso intra-articular); artropatia do tipo Charcot.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas – A superdose aguda de corticosteroides não leva à situações de risco de vida. Exceto nos casos de doses muito elevadas, alguns dias de dosagem excessiva não parecem produzir resultados prejudiciais na ausência de contraindicações específicas, como em pacientes com diabetes mellitus, glaucoma, úlcera péptica ativa ou em pacientes que estejam fazendo uso de medicamentos como digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletores de potássio.

Tratamento – Complicações resultantes dos efeitos metabólicos dos corticosteroides ou dos efeitos deletérios da doença de base, ou concomitante, ou resultante de interações medicamentosas deverão ser tratadas apropriadamente.
Manter ingestão adequada de líquidos e monitorizar os eletrólitos séricos e urinários, com especial atenção ao balanço de sódio e potássio. Tratar o desequilíbrio eletrolítico, se necessário.

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0286

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

R_0286_00-1

Anexo B
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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula[21]**	**Versões (VP/VPS)[22]**	**Apresentações relacionadas[23]**
06/09/2024	-----	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	5. Adivertências e Precauções 6. Interaçoes Medicamentosas	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
18/03/2021	1058351/21-3	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	9. Reações adversas (VigiMed)	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
10/05/2017	0856132/17-0	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento Apresentação 7 - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
30/03/2017	0511496/17-9	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Correção ortográfica	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
07/03/2017	0365104/17-5	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento 8 – Posologia e modo de usar	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
19/11/2016	2506862/16-8	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	3- Características Farmacológicas 5- Advertências e precauções 8 – Posologia e modo de usar	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
13/07/2016	20731866/16-8	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
13/06/2016	1918290/16-2	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento 4 – Contraindicação 8 – Posologia e modo de usar 9- Reações adversas	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL

09/03/2015	0209172/15-1	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Diprospan (Hypermarcas), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 24/11/2014.	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL

Duoflam®

dipropionato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Suspensão injetável

5 mg/mL + 2 mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

SUPERA Farma Laboratórios
Avenida das Nações Unidas, 22532 Bloco 1 – Vila Almeida – CEP 04795-000
São Paulo – SP Tel/Fax: 11 – 5525 3200

SUPERA

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:
Duoflam®
dipropionato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona

APRESENTAÇÕES
Duoflam® - Suspensão injetável 5mg/mL + 2 mg/mL em embalagem contendo 1 ou 12 ampolas de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, PERIARTICULAR, INTRABÚRSICA, INTRADÉRMICA, INTRALESIONAL E EM TECIDOS MOLES.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 15 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL da suspensão injetável contém:
dipropionato de betametasona..... 6,43 mg*
* equivalente 5 mg de betametasona
fosfato dissódico de betametasona..... 2,63 mg*
* equivalente 2 mg de betametasona
veículo q.s.p.....1 mL
Excipientes: álcool benzílico, edetato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, macrogol, polissorbato 80, carmelose sódica, fosfato de sódio dibásico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES
Duoflam® Injetável está indicado para o tratamento de doenças agudas e crônicas que respondem aos corticoides. A terapia hormonal com corticosteroide é coadjuvante e não substitui a terapêutica convencional.

Duoflam® é indicado para os seguintes quadros clínicos:

Alterações osteomusculares e de tecidos moles – Artrite reumatoide, osteoartrite, bursite, espondilite anquilosante, espondilite radiculite, dor no cóccix, ciática, lumbalgo, torcicolo, exostose, fascite.

Condições alérgicas – Asma brônquica crônica (inclusive terapia adjuvante para o estado de mal asmático), rinite alérgica devida a pólen, edema angioneurótico, bronquite alérgica, rinite alérgica sazonal ou perene, hipersensibilidade à droga, doença do soro, picadas de insetos.

Condições dermatológicas – Dermatite atópica, neurodermatite circunscrita (líquen simples crônico), dermatite de contato, dermatite solar grave, urticária, líquen plano hipertrófico, necrobiose lipoídica associada com diabetes mellitus, alopecia areata, lúpus eritematoso discoide, psoríase, queloides, pênfigo, dermatite herpetiforme, acne cística.

Doenças do colágeno – Lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, dermatomiosite, poliarterite nodosa.

Tumores Malignos – Para o tratamento paliativo de leucemias e linfomas em adultos, leucemia aguda da infância.

Outras condições – Síndrome adrenogenital, colite ulcerativa, ileíte regional, doença celíaca, afecções dos pés (bursite, *hallux rigidus*, 5º dedo varo), afecções necessitando de injeções subconjuntivais, transtornos hematológicos que respondem aos corticosteroides, síndrome nefrítica e síndrome nefrótica.

A insuficiência adrenocortical primária ou secundária poderá ser tratada com **Duoflam®** Injetável, mas deverá haver suplementação com mineralocorticoides.

Duoflam® injetável é recomendado para:
1) injeções intramusculares para doenças que respondem aos corticoides sistêmicos;
2) injeções diretamente nos tecidos moles afetados, quando indicado;
3) injeções intra-articulares e periarticulares em artrites;
4) injeções intralesionais para várias condições dermatológicas e
5) injeções locais para certos transtornos inflamatórios e císticos dos pés.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ASMA

Jacyna e colaboradores realizaram um estudo aberto envolvendo 30 pacientes com asma brônquica. Os pacientes receberam doses intramusculares de 1 a 2mL de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL e foram avaliados semanalmente durante 6 semanas. Observou-se alívio dos sintomas de asma já do primeiro ao segundo dia da aplicação em 73% dos pacientes. Além disso, 40% dos pacientes ficaram livres de recidivas durante as seis semanas de acompanhamento. Não foram relatados eventos adversos neste estudo de curta duração.[1]

Ljaljevic e colaboradores compararam os efeitos de uma dose única de 1mL de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona com uma dose de 1mL de acetato de metilprednisolona (40mg), ambas por via intramuscular, em pacientes com asma crônica. O tempo para início do alívio dos sintomas foi igual nos dois grupos (2,4 dias). Contudo, os pacientes alocados para o tratamento com 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL tiveram maior duração de alívio dos sintomas (27 dias versus 8,5 dias para o grupo acetato de metilprednisolona, $P < 0,002$). Consequentemente, aquele grupo necessitou de número maior de injeções para o controle dos sintomas durante o período do estudo de seis semanas (1,1 versus 2,4 injeções, $P < 0,002$). O percentual de pacientes que respondeu positivamente foi superior no grupo 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL (100% versus 77,8%, $P = 0,046$) e a taxa de eventos adversos (cefaleia, sonolência e mal-estar) foi igual nos dois grupos. [2]

Mazzei e colaboradores realizaram um estudo aberto envolvendo 51 pacientes com asma brônquica com idade entre 15 e 71 anos. Cada paciente recebeu uma dose de 1 mL de por via intramuscular de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona, após a primeira avaliação. Foram então acompanhados com visitas semanais durante 6 semanas. Resposta clínica considerada boa ou excelente foi obtida em 96% dos pacientes, sendo que 43% e 88% dos indivíduos apresentaram remissão completa dos sintomas na primeira e na segunda semana após a dose, respectivamente. A duração do efeito variou de 14 a 46 dias, com uma média de 42 dias. As reações adversas ao tratamento foram leves e passageiras (aumento de apetite e astenia). [3]

DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

Foi realizado um estudo duplo-cego controlado que comparou a eficácia e a segurança de injeções intra-articulares de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL com acetato de metilprednisolona (40mg/mL). Quarenta e nove pacientes com artrite reumatoide (idades de 27 a 73 anos) foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL ou acetato de metilprednisolona por injeção intra-articular.

As articulações tratadas foram joelho (n=40), cotovelo (n=3), tornozelo (n=4) e ombro (n=2). Apenas 4/26 pacientes do grupo 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL necessitaram uma segunda aplicação após 2-3 semanas da primeira, enquanto 12/23 pacientes do grupo acetato de metilprednisolona necessitaram uma segunda dose de corticoide. Os sintomas de dor, inchaço, disfunção e limitação motora melhoraram com ambos os tratamentos, porém de forma mais pronunciada após o uso de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL. Os eventos adversos relatados foram dois casos de ruborização após aplicação de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL, que desapareceram após 6 horas. [4]

Rosenthal e colaboradores avaliaram, em estudo aberto, os efeitos da aplicação intra-articular de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL para pacientes com afecções inflamatórias dos joelhos. Quarenta e um pacientes com artrite aguda no joelho foram submetidos a aplicação intra-articular de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL sem anestésico local. Melhora considerável e moderada ocorreram em 46,3%® e 21,9% dos pacientes, respectivamente.

Melhora leve ocorreu em 29,3% e ausência de efeito em apenas 1 paciente (2,4%). Foi observado alívio da dor e dos sintomas em menos de 24 horas em 75% dos pacientes, que persistiu por um tempo médio de 4,34 semanas. Não foram observados eventos adversos locais em nenhum paciente. Aumento do apetite, poliúria, sintomas gástricos moderados e eritema facial foram efeitos adversos sistêmicos observados após a administração intra-articular de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL. Todos os eventos adversos desapareceram espontaneamente e não necessitaram tratamento específico. [5]

DOENÇAS ALÉRGICAS

A febre do feno (rinite alérgica sazonal devida a pólen) é uma afecção alérgica comum que responde ao tratamento com corticosteroides. Laursen e colaboradores compararam 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL intramuscular com beclometasona spray nasal e placebo num estudo duplo-cego e duplo-dummy. Trinta adultos com rinoconjuntivite sazonal foram distribuídos aleatoriamente para aplicação diária de 100µg de beclometasona spray em cada narina ou a uma aplicação intramuscular de 2 mL de 5 mg de dipropionato de betametasona mais 2 mg de fosfato de betametasona por mL imediatamente antes da estação de pólen do vidoeiro.

Os pacientes do grupo placebo e aqueles tratados com beclometasona spray apresentaram aumento dos sintomas de obstrução nasal, rinorreia, espirros e congestão ocular. Em contrapartida, aqueles tratados com 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL apresentaram redução da intensidade de todos os sintomas durante as seis semanas de acompanhamento. Em conclusão, uma única injeção de 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL imediatamente antes da estação de pólen foi superior ao tratamento com corticosteroides tópicos no alívio de sintomas de rinoconjuntivite sazonal. [6]

Kronholm realizou um estudo em pacientes com rinoconjuntivite alérgica sazonal, que foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 10 mg de dipropionato de betametasona mais 4mg de fosfato de betametasona por via intramuscular ou acetato de metilprednisolona (80mg por via intramuscular). Ambos os tratamentos reduziram significativamente os sintomas oculares e nasais dos pacientes. Contudo, os escores de sintomas foram significativamente menores naqueles pacientes tratados com 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL. Nenhum paciente apresentou eventos adversos no período de observação. Em conclusão, 5mg de dipropionato de betametasona mais 2mg de fosfato de betametasona por mL foi superior ao acetato de metilprednisolona no controle de sintomas de rinoconjuntivite alérgica sazonal. [7]

Referências Bibliográficas:

1. Jacyna K. Clinical evaluation of a new betamethasone preparation ('Diprospan') in the treatment of bronchial asthma. Pharmatherapeutica. 1977;1(10): 673-8.
2. Ljaljevic M. Comparison of a prolonged-acting betamethasone phosphate-dipropionate preparation (DIPROSPAN) with methylprednisolone acetate. A trial in chronic asthmatic patients. Clinical Trials Journal. 1976; 13(4):124-8.
3. Mazzei C, Lasala FG, Ambrosio JA. Efectos del dipropionato de betametasona inyetable en el asma bronquial crônica. Inv Med Internac. 1981; 8: 263-8.
4. Sorensen K. Intraarticular treatment of rheumatoid arthritis patients with steroids: a double-blind trial of Schering 263/1 vs Depo-Medrol®. Curr Ther Res. 1978; 23(2):173-86.
5. Rosenthal M. Diprophos für die intraartikuläre therapie arthritischer affektionen. Schweiz Rundschau Med (PRAXIS). 1978; 67: 169-70.

6. Laursen LC, Faurschou P,Munch EP. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. topical beclomethasone dipropionate and placebo in hay fever. Allergy 1988; 43 (6):420-4.
7. Kronholm A. Injectable depot cortosteroid therapy in hay fever. J Int Med Res 1979; 7(4): 314-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Duoflam® Injetável é uma associação de ésteres de betametasona que produz efeito anti-inflamatório, antialérgico a antirreumático. A atividade terapêutica imediata é fornecida pelo éster solúvel, fosfato dissódico de betametasona, que é rapidamente absorvido após a administração. A atividade prolongada é promovida pelo dipropionato de betametasona que, por ser de absorção lenta, controla os sintomas durante longo período. O tamanho reduzido do cristal de dipropionato de betametasona permite o uso de agulha de fino calibre (até calibre 25) para administração intradérmica e intralesional.

Duoflam® Injetável é uma suspensão aquosa injetável estéril de dipropionato de betametasona e fosfato dissódico de betametasona. Cada mL de **Duoflam**® Injetável contém 5mg de betametasona como dipropionato e 2mg de betametasona como fosfato dissódico, em veículo estéril tamponado e conservado.
Os glicocorticoides, como a betametasona, causam profundos e variados efeitos metabólicos e modificam a resposta imunológica do organismo à diversos estímulos. A betametasona possui grande atividade glicocorticoide e pequena atividade mineralocorticoide.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A exemplo dos outros corticoides, **Duoflam**® Injetável está contraindicado em pacientes com infecções sistêmicas por fungos, em pacientes com hipersensibilidade ao dipropionato de betametasona, fosfato de dissódico de betametasona, a outros corticoides ou a qualquer um dos componentes da fórmula.
Duoflam® Injetável não deverá ser administrado por via intramuscular em pacientes com púrpura trombocitopência idiopática.

Este medicamento é contraindicado para menores de 15 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Duoflam® Injetável NÃO deverá ser usado por via intravenosa ou subcutânea. Técnica estritamente asséptica é mandatória com uso de **Duoflam**® Injetável.

Agite antes de usar.

Duoflam® Injetável contém dois ésteres de betametasona, um dos quais, o fosfato dissódico de betametasona, desaparece rapidamente do local da injeção. O potencial para efeitos sistêmicos produzidos por esta porção solúvel de **Duoflam**® Injetável deverá ser considerada pelo médico ao usar este preparado.

A administração intramuscular de corticoides deverá ser feita profundamente em grandes massas musculares para evitar atrofia tissular local.
As injeções em tecidos moles, intralesionais e intra-articulares podem produzir efeitos sistêmicos locais.

É necessário o exame do líquido sinovial para excluir um processo infeccioso. Deve-se evitar a injeção local em uma articulação previamente infectada. O aumento da dor e do edema local, restrição maior dos movimentos articulares, febre e mal-estar são sugestivos da artrite séptica. Se a infecção for confirmada, deverá ser instituída terapia antimicrobiana apropriada.

Corticosteroides não deverão ser injetados em articulações não estáveis, áreas infectadas ou espaços intervertebrais. Injeções repetidas em articulações com osteoartrite podem aumentar a destruição articular. Evitar injetar corticosteroides diretamente nos tendões devido a relatos de ruptura tardia do tendão. Em seguida à terapia corticoide intra-articular, o paciente deverá ser alertado quanto a evitar o uso excessivo da articulação na qual foi obtido benefício sintomático.

Devido à ocorrência de raros casos de reações anafiláticas com o uso parenteral de corticoides, deverão ser tomadas medidas apropriadas de precaução antes da administração, especialmente se o paciente apresentar histórico de alergia medicamentosa.

Com o tratamento prolongado, deverá ser considerada a transferência da administração parenteral para a oral, depois da avaliação dos potenciais benefícios e riscos.
Reajustes posológicos poderão ser necessários para remissões ou exacerbações do processo posológico, conforme a resposta individual de cada paciente sob tratamento e quando ocorrer exposição do paciente a situações de estresse, isto é, infecção grave, cirurgia ou traumatismo. Após o término de um tratamento prolongado com corticoides em altas doses, poderá ser necessária monitorização por até um ano.

Os corticoides podem mascarar sinais de infecção, e novas infecções podem surgir durante o seu uso. Quando os corticoides são usados, podem ocorrer diminuição da resistência e dificuldade de localizar o sítio de uma nova infecção.

O uso prolongado de corticoides pode produzir catarata subcapsular posterior, especialmente em crianças, glaucoma com possível dano ao nervo óptico, podendo ocorrer aumento da incidência de infecções oculares secundárias devidas a fungos ou vírus.
Altas doses de corticoides podem causar elevação da pressão arterial e retenção hidrossalina, assim como aumento da excreção de potássio. Esses efeitos ocorrem com menos frequência com os derivados sintéticos, exceto quando usados em altas doses.

Deve ser considerada uma dieta com restrição a sal e suplementação de potássio. Todos os corticoides aumentam a excreção de cálcio.

Enquanto em tratamento com corticosteroide, os pacientes não deverão ser vacinados contra varíola. Alguns procedimentos de imunização não deverão ser realizados em pacientes recebendo corticosteroides, principalmente em altas doses, devido ao provável risco de complicações neurológicas e falta de resposta por anticorpos. Quando o corticosteroide estiver sendo utilizado como terapia de reposição (por exemplo, Doença de Addison), os procedimentos de imunização poderão ser realizados normalmente.

Pacientes em uso de doses imunossupressoras de corticosteroides deverão ser alertados a evitar a exposição a pessoas portadoras de varicela ou sarampo, e, se forem expostas, deverão procurar orientação médica, principalmente no caso de crianças.

O tratamento com corticosteroides em pacientes com tuberculose ativa deverá ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais o corticosteroide é usado em associação com um esquema antituberculoso apropriado.

Se os corticoides forem indicados em pacientes com tuberculose latente ou com reatividade tuberculina, será necessária uma observação cuidadosa, uma vez que poderá ocorrer reativação da doença. Durante tratamento prolongado, estes pacientes deverão receber quimioprofilaxia. O uso da rifampicina no programa de quimioprofilaxia, devido o seu efeito de estimulação da depuração dos glicocorticoides, poderá impor um reajuste na dose empregada.

A menor dose possível de corticoide deverá ser usada para controlar a condição sob tratamento. Quando a redução da dose for possível, deverá ser gradual.

Insuficiência adrenocortical secundária, induzida pelo medicamento, poderá resultar da retirada muito rápida do corticoide, podendo ser minimizada pela redução gradual da dose. Essa insuficiência poderá persistir por meses após a descontinuação do tratamento, portanto, se ocorrer estresse durante este período, a corticoterapia deverá ser reinstituída. Se o paciente já estiver recebendo corticosteroides, a dose deverá ser aumentada. Uma vez que a

secreção mineralocorticoide pode estar prejudicada, devem ser administrados sal e/ou mineralocorticosteroides concomitantemente.

Os efeitos dos corticoides são aumentados em pacientes com hipotireoidismo e em pacientes com cirrose hepática.
Aconselha-se cautela ao se usar corticoides em pacientes com herpes simples ocular devido à possibilidade de perfuração da córnea.

Podem ocorrer transtornos psíquicos com a terapia corticosteroide. Os corticoides podem agravar instabilidade emocional ou tendências psicóticas preexistentes.

Corticoides deverão ser usados com cautela em colite ulcerativa não especificada, quando houver probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infecção piogênica, em diverticulite, anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão arterial, osteoporose e *miastenia gravis*.

Como as complicações do tratamento com corticosteroides são dependentes da dose e duração do tratamento, uma decisão baseada na relação risco/benefício deverá ser tomada para cada caso individual.

O crescimento e desenvolvimento de crianças e lactentes fazendo uso prolongado de corticoides deverão ser acompanhados cuidadosamente, pois pode haver distúrbio no crescimento e inibição da produção endógena de cortisol.
O tratamento com corticosteroides pode alterar a motilidade e o número de espermatozoides.

A administração intra-articular e/ou intralesional pode produzir efeitos sistêmicos e locais, o que deverá ser levado em consideração em pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides oral e/ou parenteral.

Uso durante a gravidez e lactação
Como não foram feito estudos controlados de reprodução humana com corticosteroides, o uso de **Duoflam®** Injetável durante a gravidez ou em mulheres em idade fértil exige que os possíveis benefícios do fármaco sejam pesados contra os potenciais riscos para a mãe, o feto e o lactente. Crianças nascidas de mães que receberam doses substanciais de corticoides durante a gestação deverão ser observadas cuidadosamente para a detecção de sinais de hipoadrenalismo.

Os corticosteroides atravessam a barreira placentária e são detectados no leite materno.

Devido à ocorrência de passagem transplacentária dos corticosteroides, as crianças nascidas de mães que receberam corticosteroides durante a gravidez devem ser examinadas cuidadosamente para a verificação da rara ocorrência de catarata congênita.

Mulheres grávidas que receberam corticosteroides durante a gravidez devem ser monitoradas durante e após o parto para verificação de qualquer indicação de ocorrência de insuficiência adrenal devido ao estresse associado ao nascimento da criança.

Gravidez:
Categoria de Risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Devido à possibilidade de surgirem efeitos adversos indesejáveis com o uso do Duoflam® em lactentes, deverá ser tomada a decisão de descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

O uso concomitante de fenobarbital, rifampicina, fenitoína ou efedrina pode aumentar o metabolismo do corticosteroide, reduzindo, assim, seus efeitos terapêuticos.

Pacientes que estejam recebendo corticosteroides e estrogênios concomitantemente deverão ser observados devido a possível ocorrência de exacerbação dos efeitos dos corticosteroides.

O uso concomitante de corticosteroides com diuréticos depletores de potássio pode aumentar a hipocalemia.

O uso concomitante de corticoides com glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitálica associada à hipocalemia.

Os corticoides podem aumentar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Em todos os pacientes em uso de digitálicos, diuréticos depletores de potássio e anfotericina B, as concentrações dos eletrólitos séricos, principalmente os níveis de potássio, deverão ser monitorizadas cuidadosamente.

O uso concomitante de corticosteroides com anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou diminuir os efeitos anticoagulantes, havendo necessidade de ajustes posológicos.

Os corticosteroides podem diminuir as concentrações sanguíneas dos salicilatos. O ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cuidado em associação aos corticosteroides em pacientes com hipoprotrombinemia. Quando os corticosteroides forem administrados a diabéticos, poderão ser necessários reajustes posológicos dos antidiabéticos orais e da insulina.

Terapia concomitante com glicocorticoides pode inibir a resposta à somatotropina.

Interações medicamento-álcool

Os efeitos combinados de anti-inflamatórios não esteroides ou álcool com corticoides podem resultar em aumento da ocorrência ou da gravidade de ulcerações gastrintestinais.

Interações medicamento-exames laboratoriais – os corticoides podem afetar o teste de *"nitroblue tetrazolium"* para infecção bacteriana e produzir resultados falso-negativos.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.
Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.
Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Duoflam ® suspensão injetável armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz.

Mantenha a ampola no interior da caixa até o momento do uso.

O prazo de validade do produto mantido em sua embalagem original é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos
Duoflam® é uma suspensão opalescente, com pequeno depósito, de cor branca e após agitação, é branca com aspecto homogêneo e isenta de aglomerados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, PERIARTICULAR, INTRABÚRSICA, INTRADÉRMICA, INTRALESIONAL E EM TECIDOS MOLES.

Não está indicado para uso intravenoso ou subcutâneo.

Este produto só poderá ser injetado por via intramuscular profunda na região glútea usando exclusivamente agulha calibre 30/7.

Por se tratar de uma suspensão injetável, o **Duoflam**® deve ser aplicado por um profissional de saúde.
Agite antes de usar.

Técnica estritamente asséptica é mandatória para o uso do produto.

As necessidades posológicas são variáveis e deverão ser individualizadas com base na doença específica, na gravidade do quadro e na resposta do paciente ao tratamento.
A dose inicial deverá ser mantida ou ajustada até que uma resposta satisfatória seja obtida. Se uma resposta clínica satisfatória não ocorrer após um período de tempo razoável, o tratamento com **Duoflam**® Injetável deverá ser descontinuado e deverá ser iniciada outra terapia apropriada.

Administração sistêmica – para o tratamento sistêmico, **Duoflam**® Injetável deverá ser iniciado com 1 a 2mL na maioria das condições, repetindo-se a terapia, quando necessário. A administração é através de injeção intramuscular (IM) profunda na região glútea. A dosagem e a frequência das administrações irão depender da gravidade da condição do paciente e da resposta terapêutica. Em doenças graves, como lúpus eritematoso sistêmico ou estado de mal asmático já controlados por medidas de emergência, 2 mL poderão ser necessários inicialmente.

Grandes variedades de condições dermatológicas respondem à administração IM de corticoides. Uma injeção de 1 mL, repetida de acordo com a resposta terapêutica, foi considerada como eficaz.
Em doenças do trato respiratório, o início da melhora dos sintomas ocorre dentro de poucas horas após a injeção intramuscular de **Duoflam**® Injetável. O controle efetivo dos sintomas com 1 a 2 mL é obtido na asma brônquica, febre do feno, bronquite alérgica e rinite alérgica.

No tratamento da bursite aguda ou crônica, resultados excelentes foram obtidos com 1 a 2 mL de **Duoflam®** Injetável administrados por via intramuscular, repetidos se necessário.

Administração local – o uso de anestésicos locais raramente é necessário. Se isto for desejável, **Duoflam®** poderá ser misturado (na seringa e não no frasco) com lidocaína ou procaína 1% a 2% ou anestésicos locais similares. Devem ser evitadas formulações que contenham metilparabeno, propilparabeno e fenol.

A dose necessária de **Duoflam®** é transferida para a seringa e, em seguida, o anestésico. A mistura na seringa deve ser agitada levemente.

Em bursites agudas subdeltoides, subcromiais, olecraniais e pré-patelares, uma injeção intrabúrsica de 1 a 2mL de **Duoflam®** Injetável poderá aliviar a dor e restaurar a completa movimentação dentro de poucas horas.

A bursite crônica poderá ser tratada com doses reduzidas, assim que os sintomas agudos estejam controlados. Em tenossinovite aguda, tendinite e peritendinite, uma injeção de **Duoflam®** Injetável poderá trazer alívio, Em formas crônicas destas doenças, poderão ser necessárias injeções repetidas, de acordo com as necessidades do paciente.

Após administração intra-articular de 0,5 mL a 2 mL de **Duoflam®** Injetável, ocorre alívio da dor, da sensibilidade e rigidez associadas à osteoartrite e à artrite reumatoide dentro de 2 a 4 horas. A duração do alívio, que varia amplamente nas duas condições, é de 4 semanas ou mais, na maioria dos casos.

Uma injeção intra-articular de **Duoflam®** Injetável é bem tolerada pela articulação e pelos tecidos periarticulares. As doses recomendadas para injeção intra-articular são:
- Grandes articulações (joelho, bacia, ombro): 1 – 2mL
- Médias articulações (cotovelo, punho, tornozelo): 0,5 – 1mL
- Pequenas articulações (pé, mão, tórax): 0,25 – 0,5mL

Afecções dermatológicas poderão responder à administração intralesional de **Duoflam®** Injetável. A resposta de algumas lesões não tratadas diretamente poderá ser devida a um leve efeito sistêmico do fármaco. No tratamento intralesional, é recomendada uma dose intradérmica de 0,2mL/cm² de **Duoflam®** Injetável distribuída igualmente com uma seringa do tipo tuberculina e agulha de calibre 26. A quantidade total de **Duoflam®** Injetável aplicada em todas as áreas não deverá exceder 1mL por semana.

Duoflam® Injetável poderá ser usado eficazmente em afecções do pé que sejam suscetíveis aos corticoides. Bursite sob heloma duro ou mole poderá ser controlada com duas injeções sucessivas de 0,25mL cada. Em algumas condições, como *hallux rigidus*, 5º dedo varo e artrite gotosa aguda, a melhora dos sintomas poderá ser rápida. Uma seringa do tipo tuberculina e uma agulha de calibre 25 são adequadas para a maioria das injeções. As doses recomendadas, em intervalos de aproximadamente uma semana, são: bursite sob heloma duro ou mole, 0,25mL – 0,5mL; bursite sob esporão de calcâneo, 0,5mL; bursite sobre *hallux rigidus*, 0,5mL; bursite sobre o 5º dedo varo, 0,5mL; cisto sinovial, 0,25mL – 0,5mL; neuralgia de Morton (metatarsalgia), 0,25mL – 0,5mL; tenossinovite, 0,5mL; periostite do cuboide, 0,5mL; artrite gotosa aguda, 0,5mL – 1mL.

Depois de obtida uma resposta favorável, a dosagem de manutenção deverá ser determinada através da diminuição da dose inicial em decréscimos graduais, a intervalos apropriados, até que seja encontrada a dose mínima capaz de manter uma resposta clínica adequada.
A exposição do paciente à situações de estresse não relacionadas à doença em curso poderá necessitar de aumento da dose de **Duoflam®** Injetável. Se for necessária a descontinuação do fármaco após tratamento prolongado, a dose deverá ser reduzida gradualmente.

Atenção: o produto depois de aberto não pode ser reutilizado. O conteúdo restante não deve ser utilizado em outras aplicações. Caso houver sobra, seu conteúdo deve ser descartado.

A seringa após a aplicação não deve ser reutilizada. Deve ser descartada em recipiente apropriado.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como alterações osteomusculares, gastrintestinais, dermatológicas, neurológicas, psiquiátricas, hiper ou hipopigmentação, atrofia cutânea e subcutânea, abscessos estéreis, rubor local pós-injeção (em seguida ao uso intra-articular).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas ao **Duoflam®** Injetável, como aos demais corticosteroides, estão relacionadas com a posologia e a duração do tratamento. Geralmente estas reações podem reverter-se ao mínimo com a redução da posologia, o que é geralmente preferível à suspensão do tratamento farmacológico.

Embora a incidência de reações adversas a **Duoflam®** Injetável seja baixa, a possível ocorrência de efeitos colaterais conhecidos dos corticoides deverá ser considerada.

As reações adversas relacionadas ao uso de **Duoflam®** Injetável, de acordo com a frequência de ocorrência e o sistema acometido são:

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10)
Sistema nervoso central: insônia.
Sistema gastrintestinal: dispepsia; aumento de apetite.
Organismo como um todo: aumento da incidência de infecções

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100)
Pele: dificuldade de cicatrização; telangectasias; piodermites; atrofia cutânea; foliculites; prurido cutâneo.
Sistema endócrino: diabetes mellitus; síndrome de Cushing exógena.
Sistema musculoesquelético: osteoporose
Sistema gastrintestinal: sangramento gastrintestinal.
Sistema geniturinário: hipocalemia; retenção de sódio e água; irregularidade menstrual.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000)
Pele: estrias; hematomas; reação de hipersensibilidade; acne; urticária; sudorese excessiva; *rash* cutâneo; hiperemia da face e pescoço após aplicação; sintomas e sinais no local de aplicação; hipertricose; hipopigmentação cutânea.
Sistema nervoso central: depressão; convulsões; tontura; cefaleia; confusão mental; euforia; distúrbio de personalidade; alteração de humor.
Sistema gastrintestinal: úlcera péptica; hepatomegalia; distensão abdominal; alteração em provas de função hepática.
Sistema geniturinário: oligospermia.
Sistema musculoesquelético: miopatia por corticosteroide; fraqueza muscular; mialgias.
Olhos: aumento da pressão intraocular; catarata.
Sistema cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica; arritmias cardíacas; insuficiência cardíaca congestiva; edema agudo do pulmão; trombose venosa profunda; vasculite.
Organismo como um todo: ganho de peso; infecção fúngica.

Reações cuja incidência não está determinada: soluços, alcalose hipocalêmica, perda de massa muscular, fraturas, necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero, fratura patológica dos ossos longos, ruptura de tendão, instabilidade articular decorrente de repetidas injeções intra-articulares, pancreatite, esofagite ulcerativa, adelgaçamento cutâneo, petéquias e equimose, eritema facial, diminuição ou supressão da reação aos testes cutâneos, edema angioneurótico, aumento da pressão intracraniana com edema de papila (pseudotumor cerebral), diminuição do crescimento na infância e no período intrauterino, falta de resposta adrenocortical e pituitária, particularmente em períodos de estresse, como trauma, cirurgias ou doenças; diminuição da tolerância aos carboidratos, manifestações clínicas de diabetes mellitus latente, aumento das necessidades diárias de insulina ou

agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos, glaucoma, balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico, manifestações psicóticas, reações anafiláticas, hipotensão arterial, choque, dermatite alérgica, exoftalmia, agravamento dos sintomas na miastenia gravis.

Reações adversas relacionadas ao tratamento corticoide parenteral incluem: casos raros de cegueira associados ao tratamento intralesional da face e da cabeça; hiper ou hipopigmentação, atrofia cutânea e subcutânea; abscessos estéreis; área de rubor pós injeção (em seguida ao uso intra-articular); artropatia do tipo Charcot.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas – A superdose aguda de corticosteroides não leva à situações de risco de vida. Exceto nos casos de doses muito elevadas, alguns dias de dosagem excessiva não parecem produzir resultados prejudiciais na ausência de contraindicações específicas, como em pacientes com diabetes mellitus, glaucoma, úlcera péptica ativa ou em pacientes que estejam fazendo uso de medicamentos como digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletores de potássio.

Tratamento – Complicações resultantes dos efeitos metabólicos dos corticosteroides ou dos efeitos deletérios da doença de base, ou concomitante, ou resultante de interações medicamentosas deverão ser tratadas apropriadamente.
Manter ingestão adequada de líquidos e monitorizar os eletrólitos séricos e urinários, com especial atenção ao balanço de sódio e potássio. Tratar o desequilíbrio eletrolítico, se necessário.

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0286

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA – Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Embalado por:
SUPERA FARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.532 - Bloco 1 - São Paulo – SP

Comercializado por:
SUPERA RX MEDICAMENTOS LTDA.
Pouso Alegre - MG

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800-708-1818

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

AR_0286_01

SUPERA Farma Laboratórios
Avenida das Nações Unidas, 22532 Bloco 1 – Vila Almeida – CEP 04795-000
São Paulo – SP Tel/Fax: 11 – 5525 3200

Anexo B
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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula[21]**	**Versões (VP/VPS)[22]**	**Apresentações relacionadas[23]**
18/07/2024	-----	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	----	I – Identificação do medicamento 5. Advertências e Precauções 6.Interações Medicamentosas	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
18/03/2021	1058351/21-3	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	----	9. Reações adversas (VigiMed)	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
13/01/2021	0165689/21-9	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Atualização das informações da empresa responsável pela comercialização	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
10/05/2017	0856132/17-0	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento Apresentação 7 - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
30/03/2017	0511496/17-9	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Correção ortográfica	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
07/03/2017	0365104/17-5	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	8 – Posologia e modo de usar	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL

19/11/2016	2506862/16-8	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	3- Características Farmacológicas 5- Advertências e precauções 8 – Posologia e modo de usar	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
13/07/2016	20731866/16-8	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
13/06/2016	1918290/16-2	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I- Identificação do medicamento 4 – Contraindicação 8 – Posologia e modo de usar 9- Reações adversas	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL
09/03/2015	0209172/15-1	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Diprospan (Hypermarcas), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 24/11/2014.	VPS	Suspensão injetável de 5 mg/mL + 2 mg/mL