

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BETAMETASONE L.F.M. 4 mg/1 ml soluzione iniettabile.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala da 1 ml contiene: Betametasone sodio fosfato 5,263 mg pari a betametasone 4 mg

Eccipienti con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso ed intramuscolare.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati minacciosi: shock (shock chirurgico e traumatico degli ustionati); gravi reazioni anafilattiche ed allergiche (edema laringeo, allergie a medicinali, allergie post-trasfusionali); stato di male asmatico; edema cerebrale; infarto del miocardio; emopatie in fase di rapida acutizzazione; crisi di insufficienza surrenalica acuta in pazienti con sindrome di Waterhouse-Friderichsen, morbo di Addison, morbo di Simmonds, surrenectomizzati e surreno-soppressi da prolungata terapia corticosteroidica; lesioni dei tessuti molli quali gomito del tennista e periartrite dell'articolazione della spalla (iniezione locale).

Il betametasone non sostituisce le altre forme di terapia dello shock e dello stato di male asmatico, ma può notevolmente incrementarne l'efficacia.

Sostituzione della terapia orale: tutte le indicazioni di un trattamento corticosteroidico nei casi in cui per condizioni particolari del paziente - vomito, diarrea persistente, chirurgia maxillo-facciale - non sia possibile ricorrere alla via orale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La terapia corticosteroidica iniettiva per via generale va effettuata a dosaggi adeguati alla gravità del quadro morboso ed alla risposta individuale dei pazienti. La dose usuale è di 4 mg per volta e va ripetuta, secondo necessità, fino ad ottenere la risposta desiderata.

Le dosi possono, in determinati casi, raggiungere 10-15 mg o più, in un'unica iniezione; tale dosaggio può essere ripetuto per 3-4 volte nelle 24 ore.

Modo di somministrazione

Se necessario il farmaco può essere addizionato direttamente ai normali liquidi infusionali.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni sistemiche, qualora non venga attuata specifica terapia antiinfettiva. Immunizzazione con virus attenuati; altri procedimenti immunizzanti non vanno intrapresi in pazienti che ricevono glicocorticoidi, specialmente ad alte dosi, a causa di possibili rischi di complicazioni neurologiche e di insufficiente risposta anticorpale.

Il prodotto non va iniettato direttamente nei tendini.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il prodotto deve essere usato sotto il personale controllo del medico.

##### *Condizioni di stress:*

Nei pazienti in terapia con glicocorticoidi sottoposti a particolari stress è indispensabile un adattamento della dose in rapporto all'entità della condizione stressante.

##### *Suscettibilità alle infezioni:*

I glicocorticoidi possono mascherare alcuni segni di infezione e durante il loro impiego si possono verificare infezioni intercorrenti a causa delle difese immunitarie ridotte. In questi casi va sempre valutata l'opportunità di istituire un'adeguata terapia antibiotica.

I pazienti trattati con dosaggi immunosoppressivi di corticosteroidi devono essere avvisati di evitare l'esposizione a varicella e morbillo e, se esposti, di richiedere un parere medico. Questo è di particolare importanza nei bambini.

L'uso nella tubercolosi attiva va limitato ai casi di malattia fulminante o disseminata, nei quali il glicocorticoide va usato con appropriata terapia antitubercolare. Se i glicocorticoidi vengono somministrati nei pazienti con tubercolosi latente o con risposta positiva alla tubercolina, è necessaria una stretta sorveglianza in quanto si può verificare una riattivazione della malattia. Nella terapia prolungata questi soggetti devono ricevere una chemioprolifassi.

##### *Alterazioni del bilancio elettrolitico:*

Poiché la secrezione mineralcorticoide può essere compromessa, bisognerebbe somministrare in concomitanza cloruro sodico e/o mineralcorticoide.

A causa della possibilità di una ritenzione di liquidi, bisogna porre attenzione nella somministrazione di corticosteroidi a pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.

In corso di terapia prolungata e con dosi elevate, se si dovesse verificare una alterazione del bilancio elettrolitico, è opportuno adeguare l'apporto di sodio e di potassio.

Tutti i glicocorticoidi aumentano l'escrezione di calcio.

##### *Disturbi visivi:*

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

##### *Effetti sulla psiche:*

Durante la terapia possono manifestarsi alterazioni psichiche di vario genere: euforia, insonnia, mutamenti dell'umore o della personalità, depressione grave o sintomi di vere e proprie psicosi.

Una preesistente instabilità emotiva o tendenze psicotiche possono essere aggravate dal glicocorticoide.

##### *Pazienti anziani:*

Nei pazienti anziani la terapia, in particolare se prolungata, deve essere pianificata in considerazione della maggiore incidenza degli effetti collaterali quali osteoporosi,

peggioramento del diabete, della ipertensione, maggiore suscettibilità alle infezioni, assottigliamento cutaneo.

La posologia di mantenimento deve essere sempre la minima in grado di controllare la sintomatologia, una riduzione posologica va fatta sempre gradualmente durante un periodo di alcune settimane o mesi in rapporto alla dose precedentemente assunta ed alla durata della terapia.

#### *Altre popolazioni a rischio:*

I glicocorticoidi devono essere somministrati con cautela nei seguenti casi perché possono indurre un peggioramento: epilessia, diabete mellito, glaucoma, colite ulcerosa non specifica con pericolo di perforazione, ascessi e infezioni piogeniche in genere, diverticolite, anastomosi intestinali recenti, ulcera peptica attiva o latente, insufficienza renale, ipertensione (in pazienti predisposti a causa di variazioni del bilancio elettrolitico), osteoporosi, miastenia grave.

La stessa attenzione deve essere posta nei casi di precedente miopatia steroide-indotta.

Nei pazienti con insufficienza epatica i livelli ematici dei corticosteroidi possono essere aumentati, così come avviene per gli altri farmaci che vengono metabolizzati nel fegato.

Nei pazienti ipotiroidei o affetti da cirrosi epatica la risposta ai glicocorticoidi può essere aumentata.

Si consiglia cautela nei pazienti con herpes simplex oculare, perché è possibile una perforazione corneale.

Nei pazienti con ipoprotrombinemia, si consiglia prudenza nell'associare l'acido acetilsalicilico ai glicocorticoidi.

Dopo la somministrazione di corticosteroidi sistemici è stata segnalata crisi del feocromocitoma, che può essere fatale. I corticosteroidi devono essere somministrati solo a pazienti con feocromocitoma sospetto o identificato, dopo un'adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Pur essendo il betametasono sodio fosfato una molecola differente dal punto di vista chimico rispetto al metilprednisolone sodio succinato, poiché le due sostanze appartengono alla stessa classe farmacologica, si segnala che i dati emersi da uno studio clinico, effettuato negli USA, condotto per valutare l'efficacia del metilprednisolone sodio succinato nello shock settico, hanno messo in evidenza una maggiore incidenza di mortalità nei pazienti con elevati valori di creatinina sierica all'inizio del trattamento, come pure nei pazienti che hanno sviluppato una infezione secondaria dopo l'inizio del trattamento.

#### *Popolazione pediatrica*

I bambini e gli adolescenti sottoposti a prolungata terapia devono essere strettamente sorvegliati dal punto di vista della crescita e dello sviluppo. Il trattamento dovrebbe essere limitato alle dosi minime ed al periodo di tempo più breve possibile. Al fine di ridurre al minimo la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ed i ritardi della crescita dovrebbe essere valutata la possibilità di effettuare una somministrazione singola a giorni alterni.

I bambini sono particolarmente a rischio di aumento della pressione intracranica.

#### *Sospensione della terapia corticosteroidica:*

Uno stato di insufficienza surrenale secondaria, indotta dal glicocorticoide, può essere minimizzata con una riduzione graduale del dosaggio. Nel sospendere la terapia con corticosteroidi, l'ampiezza e la velocità di riduzione della dose dovrebbero essere determinati caso per caso prendendo in considerazione la condizione di base che viene

trattata e fattori individuali del paziente, come la probabilità di recidiva e la durata del trattamento con corticosteroidi.

Questo tipo di relativa insufficienza può persistere fino ad un anno dopo la sospensione della terapia. Quindi, in qualsiasi situazione di stress che si manifestasse in questo periodo, la terapia ormonale deve essere ripresa.

#### **Per chi svolge attività sportiva**

L'uso del medicinale senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Gli steroidi possono ridurre gli effetti degli anticolinesterasici nella miastenia grave, dei mezzi di contrasto radiografici nella colecistografia, dei salicilati e degli antiinfiammatori non steroidei.

Nei pazienti con ipoprotrombinemia, si consiglia prudenza nell'associare l'acido acetilsalicilico ai glicocorticoidi.

L'utilizzo concomitante di corticosteroidi con diuretici che inducono deplezione di potassio (come i tiazidici e la furosemide) possono causare una eccessiva perdita di potassio.

Vi è anche un aumento del rischio di ipopotassiemia con l'uso concomitante di corticosteroidi e amfotericina o xantine (teofillina).

Gli steroidi possono anche diminuire gli effetti dei salicilati, dei farmaci anti-diabetici e dell'insulina.

Ci può essere un'aumentata incidenza di emorragie gastrointestinali e di ulcere quando i corticosteroidi sono somministrati con anti-infiammatori non-steroidi.

L'uso concomitante di steroidi e di ciclosporina aumenta la concentrazione plasmatica di entrambi i farmaci.

L'effetto degli steroidi può essere aumentato dall'uso concomitante di ritonavir e ketoconazolo.

L'effetto degli steroidi può essere ridotto da fenitoina, fenobarbitone, efedrina e rifampicina.

Può rendersi necessaria una modifica, usualmente in diminuzione, del dosaggio degli anticoagulanti somministrati in concomitanza.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Prima di prescrivere corticosteroidi sistemici durante la gravidanza e l'allattamento, i benefici del trattamento devono essere valutati rispetto ai potenziali rischi per la madre e il bambino.

##### Gravidanza

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

I primi studi sugli animali hanno mostrato un aumento di palatoschisi nel feto dopo l'assunzione materna di alte dosi di corticosteroidi.

Una revisione dei dati sulla sicurezza dei corticosteroidi sistemici usati in gravidanza e nell'allattamento, condotta dal Comitato per la sicurezza sui medicinali in UK, ha concluso che non vi era alcuna prova convincente che i corticosteroidi abbiano causato un aumento dell'incidenza di anomalie congenite. L'uso prolungato o ripetuto durante la gravidanza ha aumentato il rischio di ritardo della crescita intra-uterina, ma questo non sembra rappresentare un rischio nel trattamento a breve termine. È stato anche osservato

che i corticosteroidi variano nella loro capacità di attraversare la placenta; betametasona e desametasona attraversano rapidamente la placenta, mentre l'88% del prednisolone è inattivato mentre attraversa la placenta.

In gravidanza è stata osservata una depressione dei livelli ormonali, ma il significato di questo reperto non è chiaro.

Gli studi hanno mostrato un aumento del rischio di ipoglicemia neonatale a seguito della somministrazione prenatale di un breve ciclo di betametasona a donne a rischio di parto prematuro tardivo.

#### Allattamento

Deve essere valutata l'opportunità dell'alimentazione al seno da parte di pazienti sottoposte a trattamento con dosaggi elevati; ciò in quanto i corticosteroidi vengono secreti nel latte materno.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non è nota un'influenza diretta del medicinale sulla capacità di guidare e di usare macchine che può tuttavia essere ridotta in rari casi di effetti indesiderati di tipo neurologico. Vedere "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza degli effetti indesiderati viene definita come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate in letteratura (casi clinici) o segnalate volontariamente e spontaneamente da una popolazione il cui tasso di esposizione esatto non è noto.

Le reazioni avverse sono elencate sotto usando la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA ed elencate in ordine decrescente di gravità.

Durante la terapia con corticosteroidi, in particolare per trattamenti intensi e a lungo termine, possono comparire alcuni dei seguenti effetti indesiderati:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Patologie cardiache</b>	
<i>Non nota</i>	Insufficienza cardiaca congestizia *
<b>Patologie endocrine</b>	
<i>Non nota</i>	Irregolarità mestruali, Soppressione surrenale, Atrofia surrenale, Iperadrenocorticocismo, Sindrome di Cushing, Diabete mellito, Iperglicemia, Irsutismo, Disturbi della crescita nei bambini
<b>Patologie dell'occhio</b>	
<i>Non nota</i>	Glaucoma, Cataratta sottocapsulare, Ipermetropia
<i>Raro</i>	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Non nota</i>	Ulcera gastrica con perforazione**, Ulcera peptica, Pancreatite acuta, Esofagite, Nausea
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
<i>Non nota</i>	Guarigione incompleta
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Non nota</i>	Reazione anafilattica, Orticaria, Dermatite allergica

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
<i>Non nota</i>	Tubercolosi***, Micosi, Infezione virale
<b>Esami diagnostici</b>	
<i>Non nota</i>	Potassio ematico diminuito, Bilancio azotato negativo (per cui nei trattamenti prolungati, la razione di proteine deve essere adeguatamente aumentata), Proteine totali diminuite, Conta linfocitaria diminuita, Tolleranza al glucosio ridotta, Peso aumentato, Peso diminuito
<b>Patologie del metabolismo e della nutrizione</b>	
<i>Non nota</i>	Edema, Appetito aumentato
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
<i>Non nota</i>	Osteoporosi, Osteonecrosi asettica in particolare alla testa del femore, Ritardo di crescita, Miopatia, Malattia del collagene, Frattura, Rottura di tendine, Fragilità ossea
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<i>Non nota</i>	Pressione endocranica aumentata, Papilledema, Ipertensione endocranica benigna, Vertigine, Cefalea.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
<i>Non nota</i>	Disturbo psicotico, Ansia, Irritabilità, Instabilità psichica
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
<i>Non nota</i>	Disturbo mestruale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Non nota</i>	Atrofia della cute, Acne, Ecchimosi, Eritema, Iperidrosi, alterazioni cutanee quali ritardi nei processi di cicatrizzazione, assottigliamento e fragilità della cute
<b>Patologie vascolari</b>	
<i>Non nota</i>	Ipertensione****
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
<i>Non nota</i>	Singhiozzo

\* a causa della possibilità di una ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.4)

\*\* in pazienti con pre-esistente ulcera gastro-duodenale (vedere paragrafo 4.4)

\*\*\* riattivazione (vedi 4.4)

\*\*\*\* in pazienti predisposti a causa di variazioni del bilancio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4)

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco - Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio di glicocorticoidi, betametasone incluso, non comporta situazioni di pericolo di vita. Ad eccezione di dosaggi estremi, un sovradosaggio di glicocorticoidi per pochi giorni non ha probabilità di produrre risultati pericolosi in assenza di condizioni cliniche specifiche (vedere paragrafo 4.4) come diabete mellito, glaucoma o ulcera peptica attiva o di trattamento concomitante (vedere paragrafo 4.5) con farmaci tipo digitale, cumarinici o diuretici che provocano deplezione di potassio.

Vedere “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Corticosteroidi sistemici – glicocorticoidi

Codice ATC: H02AB

Il betametasone è un corticosteroide di sintesi dotato di una intensa attività antiinfiammatoria ed antireattiva, pari a circa 8-10 volte quella del prednisolone peso per peso. Non ha apprezzabile attività mineralcorticoide e non può essere, pertanto, utilizzato da solo nel trattamento dell'insufficienza surrenalica

Il betametasone ha scarsa tendenza a provocare gli effetti collaterali caratteristici dei corticosteroidi.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Betametasone L.F.M. 4 mg/1 ml soluzione iniettabile contiene betametasone sodio fosfato già in soluzione ed in dose adatta all'iniezione intramuscolare ed endovenosa per quei casi in cui si richieda una risposta rapida ed intensa.

Betametasone L.F.M. può trovare utile impiego in rapporto a certe esigenze terapeutiche, in genere specialistiche, per somministrazione intralesionale, intraarticolare, endopleurica, sottocongiuntivale, aerosolica; la suddetta preparazione offre, a questo riguardo, tutti i vantaggi di una soluzione sterile di un cortisonico ad elevata attività e ben tollerato.

Nell'organismo il betametasone fosfato disodio è idrolizzato nella forma biologicamente attiva di betametasone alcool, il picco ematico è raggiunto in 60 minuti, l'escrezione è quasi del tutto completata entro le 24 ore.

L'emivita plasmatica sia dopo somministrazione orale che parenterale è  $\geq 300$  minuti.

Il betametasone è metabolizzato nel fegato; pazienti con epatopatie hanno una clearance del farmaco più lenta rispetto ai soggetti sani. Il legame con le proteine è alto, principalmente con l'albumina.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La  $DL_{50}$  nel ratto e nel topo, dopo somministrazione IM-EV e intraperitoneale, è risultata sostanzialmente simile (900 mg/kg).

Studi di tossicità cronica nel cane hanno evidenziato l'effetto soppressivo sulla ciclicità dell'estro.

Nei ratti, in ambo i sessi, è stata osservata, dopo somministrazione orale, riduzione della fertilità. A dosi terapeutiche per via parenterale è risultato teratogeno nel coniglio e nel ratto, mentre a dosi quattro-otto volte superiori a quelle terapeutiche ha provocato la morte degli embrioni.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Fenolo, sodio citrato diidrato, acido citrico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

Vedere “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

3 Fiale di vetro incolore, tipo I, confezionate in cassetto di PVC e astuccio di cartone.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LABORATORIO FARMACOLOGICO MILANESE S.r.l.

Via Monterosso 273, 21042 Caronno Pertusella (VA).

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 034030015.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 6 maggio 2000.

Data dell'ultimo rinnovo: novembre 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco