

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CELESTONE CRONODOSE 3 mg + 3mg/ml soluzione iniettabile a rilascio modificato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 1 ml contiene:

Principi attivi: Betametasone acetato 3 mg; Betametasone fosfato disodico 3,945 mg (pari a 3 mg di Betametasone).

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile a rilascio modificato per uso intramuscolare, intralesionale e intra-articolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

CELESTONE CRONODOSE è indicato nella terapia di malattie gravi o moderate, nelle malattie acute e croniche autolimitantisi sensibili alla terapia corticosteroidica sistemica ed è particolarmente utile nei pazienti in cui non è attuabile la somministrazione dei corticosteroidi per via orale.

La terapia corticosteroidica va intesa come un complemento e non per la sostituzione delle terapie convenzionali.

Malattie indicative sono:

Malattie reumatiche:

- artrite reumatoide;
- osteoartrite post-traumatica;
- artrite psoriasica;
- sinovite osteoartritica;
- artrite gottosa acuta;
- borsite acuta e subacuta;
- malattia reumatica;
- fibrosite;
- epicondilite;
- tenosinovite acuta non specifica;
- miosite;
- tendinite;
- sciatica;
- lombaggine;
- coccigodinia;
- torcicollo;
- tumori cistici di tendini e aponeurosi.

Malattie del collagene

- lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite.

Stati allergici

controllo di gravi malattie invalidanti, resistenti ai trattamenti convenzionali, come rinite allergica stagionale o perenne, polipi nasali, asma bronchiale (compreso lo stato asmatico), dermatite da contatto, dermatite atopica, ipersensibilità a farmaci, malattia da siero, edema laringeo acuto non infettivo (angioedema).

Malattie dermatologiche

- lesioni infiltrate, ipertrofiche, localizzate, di lichen planus, placche psoriasiche, granuloma anulare e lichen simplex chronicus (neurodermatite); lupus eritematoso discoide; necrobiosi lipidica dei diabetici; alopecia areata.

Malattia del piede

borsiti sotto tilomi; borsite anteriore e posteriore del tendine di Achille, borsite su alluce valgo e su V dito varo; cisti sinoviali; tenosinoviti; periostite del cuboide; artrite gottosa acuta; metatarsalgia.

Prevenzione della malattia delle membrane ialine

- prima della 32° settimana di gestazione.

Malattie neoplastiche:

- trattamento palliativo di leucemia e linfomi negli adulti;
- leucemia acuta nell'infanzia.

Stati edematosi:

per indurre la diuresi o la remissione della proteinuria nella sindrome nefrosica, senza uremia, di tipo idiopatico o dovuta a lupus eritematoso.

Varie:

- meningite tubercolare con blocco o minaccia di blocco subaracnoideo, in associazione ad appropriata chemioterapia specifica;
- trichinosi con coinvolgimento neurologico o miocardico.

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Il dosaggio necessario è variabile e deve essere personalizzato in base al tipo e gravità della malattia e alla risposta del paziente.

Somministrazione sistemica

Le malattie che richiedono effetti sistemici dei corticosteroidi possono essere prontamente controllate con la somministrazione IM di CELESTONE CRONODOSE. La sua azione, rapida e prolungata, lo rende adatto per iniziare la terapia di malattie acute in cui il controllo dell'infiammazione va ottenuto rapidamente e poi mantenuto.

L'azione di deposito del farmaco aiuta a prevenire le riaccensioni dovute a irregolare mantenimento degli effetti corticosteroidi.

Nella maggior parte dei casi il trattamento si inizia con la iniezione IM di 1 ml di CELESTONE CRONODOSE, che va poi ripetuta settimanalmente, o più spesso se

necessario. Nelle malattie meno gravi basta in genere un dosaggio inferiore. Nelle malattie gravi, come lo stato asmatico e il lupus eritematoso sistemico, è necessario iniziare con 2 ml. La posologia va mantenuta o eventualmente adeguata, fino a ottenimento di una risposta soddisfacente. Se questa non si ha dopo un ragionevole lasso di tempo, il trattamento con CELESTONE CRONODOSE va interrotto e sostituito con altra appropriata terapia.

Nella prevenzione della sindrome da distress respiratorio dei neonati prematuri, quando ritenuto necessario indurre il travaglio prima della 32^a settimana di gestazione o quando la nascita prematura prima della 32^a settimana diventa inevitabile a causa di complicazioni ostetriche, quando il feto presenta un basso rapporto lecitina/sfingo mielina (o riduzione del test di stabilità della schiuma sul liquido amniotico), si raccomanda la iniezione IM di 2 ml di CELESTONE CRONODOSE (12 mg) almeno 24 ore prima dell'atteso momento del parto, una seconda iniezione (2 ml) va praticata dopo altre 24 ore se il parto non è ancora avvenuto.

Somministrazione locale

Nelle borsiti (sottodeltoidea, sottoacromiale e prerotulea) l'iniezione entro la borsa di 1 ml di CELESTONE CRONODOSE allevia il dolore e ripristina la completa mobilità in poche ore. Nella borsite acuta ricorrente e nelle riacutizzazioni delle borsiti croniche sono di solito necessarie alcune iniezioni a intervalli di 1-2 settimane. Nella maggior parte dei casi di tendinite, miosite, fibrosite, tenosinovite, peritendinite e nelle malattie infiammatorie periarticolari si raccomandano 3-4 iniezioni locali di 1 ml di CELESTONE CRONODOSE ad intervalli di 1-2 settimane.

Le iniezioni vanno praticate nelle guaine tendinee e non nei tendini; nelle flogosi periarticolari va infiltrata l'area dolente. Nelle cisti delle capsule articolari 0,5 ml vanno iniettati direttamente nella cavità cistica.

Nell'artrite reumatoide e nell'osteoartrite si può ottenere la scomparsa di dolore, rigidità e sensibilità alla pressione entro 2-4 ore dall'iniezione intraarticolare. Il dosaggio varia da 0,25 a 2 ml in rapporto alle dimensioni delle articolazioni da trattare: in quelle molto grandi (anca) è di 1-2 ml; nelle grandi (ginocchio, caviglia, spalla) di 1 ml; in quelle medie (gomito e polso) di 0,5-1 ml; nelle piccole articolazioni (mani, torace) di 0,25-0,5 ml. Il sollievo dura solitamente da 1 a 4 o più settimane.

Per praticare l'iniezione intraarticolare, con tecnica sterile si inserisce nella cavità sinoviale un ago n. 29-24 su una siringa da aspirazione vuota e si aspirano alcune gocce di liquido sinoviale per accertarsi che l'ago sia in cavità. A questo punto si sostituisce la siringa con quella contenente CELESTONE CRONODOSE e si pratica l'iniezione.

Per effettuare il trattamento intralesionale si iniettano 0,2 ml/cm² di CELESTONE CRONODOSE nel derma (non iniettare nel sottocutaneo) con una siringa da tuberculina e un ago n. 25 lungo 1,27 cm. Il farmaco deve essere distribuito nel derma uniformemente. La quantità complessivamente iniettata in varie sedi ogni settimana non dovrebbe superare 1 ml. CELESTONE CRONODOSE è efficace anche nelle malattie steroideosensibili del piede. La borsite sotto un tiloma può essere controllata con due successive iniezioni di 0,25 ml. In malattie come l'alluce valgo, o il quinto dito varo e l'artrite gottosa acuta, l'inizio del sollievo sintomatologico può essere rapido. Per la maggior parte delle iniezioni nel piede è adatta una siringa da tuberculina con ago n. 25 lungo 1,9 cm, e si raccomandano dosi di 0,25-0,5 ml a intervalli di 3-7 giorni. Nell'artrite gottosa acuta le dosi necessarie possono arrivare a 1 ml.

Se lo si desidera, CELESTONE CRONODOSE può essere mescolato nella stessa siringa con 1-2% di lidocaina cloridrato, procaina cloridrato o altro anestetico locale dello stesso tipo, in formulazione non contenente paraben (vanno evitati anestetici contenenti metilparaben,

propilparaben, fenolo ecc.). Si preleva dalla fiala la quantità richiesta di CELESTONE CRONODOSE e poi si aspira nella siringa l'anestetico locale e si agita brevemente.

- Quando si è ottenuta una risposta favorevole va stabilita una appropriata terapia di mantenimento, riducendo il dosaggio iniziale per piccoli decrementi ad appropriati intervalli fino a raggiungere il dosaggio minimo in grado di mantenere un'adeguata risposta terapeutica.
- Le situazioni di stress non correlate con la malattia in trattamento possono richiedere un aumento del dosaggio di CELESTONE CRONODOSE.
- La sospensione del farmaco dopo terapia a lungo termine va effettuata per riduzione graduale del dosaggio.

4.3 CONTROINDICAZIONI

Non usare in caso di infezioni micotiche sistemiche, ipersensibilità al betametasono o ad altri corticosteroidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

L'uso di CELESTONE CRONODOSE deve essere effettuato con la più rigorosa asepsi. CELESTONE CRONODOSE non è adatto per l'impiego endovenoso o sottocutaneo. CELESTONE CRONODOSE contiene due esteri del betametasono uno dei quali, il fosfato disodico, scompare rapidamente dalla sede di iniezione. Quando usa questo preparato, il medico deve tener presenti i potenziali effetti sistemici di questa porzione solubile del farmaco.

L'iniezione intramuscolare dei corticosteroidi va effettuata profondamente nelle grandi masse muscolari, per evitare l'atrofia locale dei tessuti e va fatta con precauzione nei pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica.

La somministrazione intralesionale, intraarticolare e nei tessuti molli dei corticosteroidi può provocare effetti sia locali che sistemici.

Prima della somministrazione intraarticolare di cortisonici è indispensabile un esame del liquido presente sulle articolazioni per escludere la presenza di fenomeni settici, per i quali va istituita appropriata terapia antibiotica. Va evitata la iniezione locale in articolazioni precedentemente infette. Uno spiccato aumento del dolore e del gonfiore locale, ulteriore limitazione dei movimenti articolari, febbre e malessere sono indicativi di artrite settica.

I corticosteroidi non vanno iniettati in articolazioni instabili, zone infette e spazi intervertebrali. Ripetute iniezioni in articolazioni osteoartritiche possono incrementare la distruzione articolare. Va evitata l'iniezione di corticosteroidi direttamente nei tendini, poiché a distanza può derivarne una rottura tendinea.

Dopo terapia corticosteroidica intraarticolare il paziente deve evitare un uso eccessivo dell'articolazione in cui ha ottenuto beneficio sintomatico.

Poiché si sono verificati rari casi di reazione anafilattoide in pazienti trattati con corticosteroidi per via parenterale, prima della loro somministrazione vanno adottate appropriate precauzioni, specialmente nei pazienti con anamnesi di allergia a farmaci.

Nelle terapie corticosteroidiche a lungo termine va considerato il passaggio dalla via parenterale a quella orale, previa valutazione dei potenziali rischi e benefici.

Un adeguamento del dosaggio può essere necessario in base alla risposta del singolo paziente alla terapia e nei casi di remissione o esacerbazione della malattia e di esposizione dei pazienti a stress fisici o emotivi, come gravi infezioni, chirurgia, traumi.

Un monitoraggio del paziente può essere necessario fino ad un anno dopo la cessazione di terapia con corticosteroidi a lungo termine o ad alte dosi.

Durante trattamento corticosteroidico può verificarsi ridotta resistenza alle infezioni, con insorgenza di nuove infezioni; i corticosteroidi possono mascherarne i segni e impedirne la localizzazione.

L'uso prolungato di corticosteroidi può provocare cataratta subcapsulare posteriore (specialmente nei bambini), glaucoma con possibili danni al nervo ottico e può facilitare le infezioni oculari secondarie, da funghi e da virus. Periodicamente va effettuato un esame oftalmologico, specialmente ai pazienti in terapia a lungo termine (oltre sei settimane).

Dosi elevate e medie di corticosteroidi possono causare ipertensione arteriosa, ritenzione di acqua e sali ed aumentata escrezione di potassio. Questi effetti hanno minor probabilità di verificarsi con l'uso dei derivati sintetici, se non usati ad alte dosi.

Possono essere necessari restrizione del sale nella dieta ed un supplemento di potassio.

Tutti i corticosteroidi aumentano l'escrezione di calcio.

Durante terapia corticosteroidica i pazienti non devono essere vaccinati contro il vaiolo e non vanno sottoposti ad altre procedure di immunizzazione, specialmente se in trattamento ad alte dosi, per il possibile rischio di complicazioni neurologiche e la mancanza di risposta anticorpale.

Possono invece essere immunizzati i pazienti che ricevono corticosteroidi come terapia sostitutiva, ad es. per morbo di Addison.

I pazienti trattati con dosi di corticosteroidi immunosoppressive vanno avvertiti di evitare di esporsi a varicella e morbillo e, se esposti, di consultare il loro medico. Questo è di particolare importanza per i bambini.

La terapia corticosteroidica nella tubercolosi attiva va ristretta ai casi di tubercolosi fulminante o disseminata ed effettuata in associazione ad appropriato trattamento antitubercolare.

Pazienti con tubercolosi latente o reattività alla tubercolina che ricevono corticosteroidi devono essere sottoposti a stretta sorveglianza per la possibilità di una riattivazione della malattia. Nel caso di terapie prolungate devono ricevere chemioprofassi e, nel caso si usi rifamicina, ne va considerato l'effetto stimolante della clearance di corticosteroidi, con possibile necessità di un loro adeguamento posologico.

L'impiego di corticosteroidi deve essere effettuato alla dose minima che permette il controllo della malattia in trattamento; una riduzione del dosaggio, quando possibile, deve essere graduale.

Uno stato di insufficienza surrenalica secondaria, indotta dai glucocorticoidi, può essere minimizzato con una riduzione graduale del loro dosaggio. Questo tipo di insufficienza relativa può persistere per mesi dopo la cessazione della terapia e pertanto, in caso di stress durante questo periodo, il trattamento corticosteroidico va ripreso e può esserne necessario un aumento di dosaggio se è già in corso. Poiché in tale situazione può essere compromessa anche la secrezione mineralcorticoidi, vanno contemporaneamente somministrati sale e/o mineralcorticoidi.

Nei pazienti con ipotiroidismo e in quelli con cirrosi epatica gli effetti dei corticosteroidi risultano aumentati.

Nei pazienti con herpes simplex oculare si raccomanda un uso prudente dei corticosteroidi, per la possibilità di perforazione corneale.

Durante la terapia corticosteroidica può manifestarsi confusione mentale e possono aggravarsi instabilità emotiva, depressione, euforia, agitazione e tendenze psicotiche preesistenti.

I corticosteroidi vanno usati con cautela in caso di:

colite ulcerosa aspecifica con pericolo di perforazione, di ascessi o di altre infezioni da piogeni; diverticolite; anastomosi intestinali recenti; ulcera peptica attiva o latente; insufficienza renale; ipertensione; osteoporosi e miastenia grave.

Poichè le complicazioni della terapia glucocorticosteroidea sono dipendenti da dose, quantità e durata del trattamento, questo va deciso per ciascun paziente, valutandone rischi e benefici. Poichè la somministrazione di corticosteroidi può alterare la crescita di neonati e bambini e inibirne la produzione di corticosteroidi endogeni, crescita e sviluppo di questi pazienti sottoposti a terapie prolungate vanno attentamente controllati.

In alcuni pazienti i corticosteroidi possono alterare la motilità e il numero degli spermatozoi. I corticosteroidi vanno usati con cautela nei pazienti con diabete mellito. I corticosteroidi aumentano i livelli di glucosio e possono richiedere un aggiustamento dei dosaggi di insulina e di altri preparati ipoglicemizzanti.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Interazioni con farmaci

L'uso contemporaneo di fenobarbital, fenitoina, rifampicina o efedrina può aumentare il metabolismo dei corticosteroidi e ridurne l'efficacia terapeutica.

Estrogeni, contraccettivi orali compresi: Pazienti trattati con un corticosteroide e un estrogeno vanno controllati per la possibilità di un eccesso di effetti corticosteroidi.

Anfotericina B e farmaci potassio-disperdenti: In caso di uso contemporaneo di corticosteroidi e farmaci potassio-disperdenti (es. anfotericina B, diuretici che fanno eliminare potassio) i pazienti devono essere mantenuti sotto stretta osservazione in quanto si può avere ipokaliemia. Vi sono stati casi nei quali l'uso concomitante di anfotericina B e idrocortisone è stato seguito da aumento del volume cardiaco e da scompenso congestizio.

Glucosidi digitatici: L'uso concomitante di corticoidi e glucosidi cardiaci può aumentare la possibilità di aritmie e la tossicità digitalica associata ad ipokaliemia. In tutti i pazienti trattati con le suddette associazioni va controllato strettamente il livello degli elettroliti sierici ed in particolare quello del potassio, per un eventuale reintegro.

Antibiotici: E' stato riferito che gli antibiotici macrolidi causano una significativa riduzione della clearance corticosteroidea.

Anticoagulanti orali: L'uso di corticosteroidi in concomitanza con anticoagulanti cumarinici può aumentarne o diminuirne l'azione anticoagulante e richiederne un adeguamento posologico. Pertanto occorre monitorare attentamente gli indici della coagulazione al fine di poter mantenere l'effetto anticoagulante desiderato.

Farmaci antinfiammatori non steroidei: Gli effetti associati di acido acetilsalicilico (o di altri farmaci antinfiammatori non steroidei) o di alcool e glucocorticoidi può portare all'aumento di frequenza o di gravità di ulcere gastrointestinali.

I corticosteroidi possono far abbassare le concentrazioni ematiche dei salicilici. Nell'ipoprotrombinemia l'acido acetilsalicilico va usato con prudenza in associazione a corticosteroidi.

Antidiabetici: La somministrazione di corticosteroidi a pazienti diabetici può rendere necessario un adeguamento di dosaggio degli antidiabetici.

Farmaci antitubercolari: Le concentrazioni sieriche di isoniazide possono venire ridotte.

Somatotropina: In somministrazione concomitante, i corticosteroidi possono inibire la risposta alla somatotropina. Durante la somministrazione di somatotropina vanno evitate dosi di betametasona superiori a 0.3 - 0.45 mg/m²/die.

Ketoconazolo: E' stato riferito che il ketoconazolo diminuisce il metabolismo di alcuni corticosteroidi fino al 60%, con conseguente aumento del rischio di effetti collaterali.

Test cutanei: I corticosteroidi possono sopprimere le reazioni ai test cutanei.

Interazioni con i test di laboratorio

I corticosteroidi possono interferire con il test al nitroblu di tetrazolio per le infezioni batteriche e dar luogo a risultati falsamente negativi.

4.6 GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

In mancanza di studi controllati condotti nel genere umano, il rischio di effetti dannosi a carico del feto a seguito di assunzione di corticosteroidi non può essere escluso. Pertanto l'uso di CELESTONE durante la gravidanza è da riservarsi, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità dopo attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici per la madre e per il feto.

Le donne che hanno ricevuto terapia corticosteroidica durante la gravidanza devono essere attentamente controllate durante il travaglio ed il parto per eventuali segni di insufficienza surrenalica dovuta allo stress che accompagna la nascita di un bimbo.

Poichè i corticosteroidi attraversano la barriera placentare, segni di iposurrenalismo vanno accuratamente ricercati nei neonati di madri che hanno ricevuto dosi significative di corticosteroidi durante la gravidanza. I neonati di madri trattate con CELESTONE prima della loro nascita hanno presentato transitoria soppressione del somatormone fetale e presumibilmente degli ormoni ipofisari che regolano la produzione di corticosteroidi sia delle zone fetali che di quelle definitive delle ghiandole surrenali. Tuttavia, la soppressione dell'idrocortisone fetale non ha interferito con la risposta dell'asse ipofisi-surrene allo stress dopo la nascita. I neonati e i bambini piccoli vanno, inoltre, attentamente esaminati per la possibilità di comparsa della rarissima cataratta congenita.

I corticosteroidi non sono indicati per il trattamento della malattia delle membrane ialine dopo la nascita e non vanno usati per la sua profilassi nelle donne gravide con eclampsia, preeclampsia ed evidenza di danno placentare.

I corticosteroidi compaiono nel latte delle donne che allattano. Pertanto, a causa dei potenziali effetti indesiderati di CELESTONE nei bambini nutriti al seno, occorre decidere se evitare l'allattamento al seno o interrompere il trattamento col farmaco, in funzione dell'importanza che questo riveste per la madre.

Nelle donne in età fertile un'eventuale gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento stesso deve essere assicurata un'efficace copertura anticoncezionale.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Non è nota un'influenza diretta del farmaco sulla capacità di guidare e di usare macchine che può tuttavia essere ridotta in rari casi di effetti indesiderati di tipo neurologico.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Gli effetti indesiderati di CELESTONE CRONODOSE sono gli stessi segnalati per altri corticosteroidi e sono correlati sia con il dosaggio che la durata della terapia e, di solito, possono essere risolti o minimizzati con la riduzione della posologia che è in genere preferibile alla sospensione del trattamento.

Cardiovascolari: ipertensione, scompenso cardiaco congestizio.

Alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico: ritenzione di sodio, perdita di potassio, alcalosi ipokaliemica; ritenzione di liquidi; insufficienza cardiaca nei pazienti suscettibili; ipertensione.

Muscolo-scheletrici: debolezza muscolare, miopatia corticosteroidica, ipotrofia muscolare; peggioramento sintomatologico nella miastenia grave; osteoporosi; fratture della colonna vertebrale da compressione; necrosi asettica della testa del femore e dell'omero; fratture patologiche delle ossa lunghe; rottura di tendini; instabilità articolare (dopo ripetute iniezioni intraarticolari).

Gastrointestinali: ulcera peptica con possibilità di perforazione e di emorragie; pancreatite; distensione addominale; esofagite ulcerativa, singhiozzo.

Dermatologici: difficoltà di guarigione delle ferite; atrofia cutanea con pelle assottigliata e fragile; petecchie ed ecchimosi; eritema facciale; iperidrosi; abolizione della reazione ai test cutanei; reazioni quali dermatite allergica, orticaria, edema angioneurotico.

Neurologici: convulsioni; aumento della pressione intracranica con edema papillare (pseudotumor cerebri), di solito post-trattamento; vertigini; cefalea.

Endocrini: irregolarità mestruali; comparsa di uno stato cushingoide; arresto dello sviluppo intrauterino o della crescita infantile; incapacità di risposta surrenalica e ipofisaria, particolarmente in occasione di stress come traumi, atti chirurgici o malattie; ridotta tolleranza ai carboidrati, evidenziazione di diabete mellito latente, aumentata necessità di insulina o di ipoglicemizzanti orali nei diabetici.

Oftalmici: cataratta subcapsulare posteriore; aumento della pressione intraoculare, glaucoma; esoftalmo.

Metabolici: negatività del bilancio azotato da ipercatabolismo proteico; lipomatosi, anche intestinale o epidurale con possibilità di complicazioni neurologiche; aumento di peso.

Psichiatrici: euforia, oscillazioni dell'umore; depressione grave fino a franche manifestazioni psicotiche; modificazioni della personalità; irritabilità; insonnia.

Altri: reazioni anafilattoidi o di ipersensibilità con ipotensione o reazioni a tipo di shock. Altri effetti indesiderati correlati con terapie corticosteroidiche parenterali sono rari casi di cecità associata a trattamenti intralesionali del viso o del capo, iper- o ipopigmentazione, atrofia della cute e del sottocutaneo, ascessi sterili, flogosi post-iniettiva (dopo uso intraarticolare) e artropatia Charcot-simile.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Sintomi: il sovradosaggio acuto di glucocorticoidi, betametasona incluso, non comporta situazioni di pericolo di vita.

Ad eccezione di dosaggi estremi, un sovradosaggio di corticosteroidi per pochi giorni non ha probabilità di produrre risultati pericolosi in assenza di controindicazioni specifiche come

diabete mellito, glaucoma o ulcera peptica attiva o di trattamento concomitante con farmaci tipo digitale, cumarinici, o diuretici che provocano deplezione di potassio.

Trattamento: le complicazioni derivanti dagli effetti metabolici del corticosteroide o dagli effetti deleteri di malattie di fondo o concomitanti o risultanti da interazioni farmacologiche vanno trattate in modo appropriato.

Mantenere un apporto di fluido adeguato e monitorare gli elettroliti nel siero e nelle urine, con particolare attenzione al sodio ed al potassio. Se necessario trattare lo squilibrio di elettroliti.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: Corticosteroidi sistemici, glicocorticoidi, Codice ATC: H02AB01.

Il betametasone è un analogo sintetico dei glucocorticoidi naturali.

L'esatto meccanismo di azione dei corticosteroidi non è completamente chiarito. A dosi farmacologiche i glucocorticoidi naturali e i loro analoghi sintetici, come il betametasone, si usano principalmente per l'effetto antinfiammatorio e/o immunodepressivo.

Il betametasone possiede elevata attività glucocorticosteroidea. Nel ratto il betametasone alcool ha presentato attività antinfiammatoria e timolitica rispettivamente 2,5 e 4 volte superiori a quelle del prednisolone.

I glucocorticoidi come il betametasone causano svariati e intensi effetti metabolici e modificano la risposta immunitaria dell'organismo a diversi stimoli.

L'attività diuretica del betametasone è risultata superiore a quella del prednisolone, in riferimento alla escrezione di acqua, sodio e potassio.

Il betametasone non ha una significativa attività mineralcorticoide e pertanto non è adatto da solo al trattamento delle malattie con insufficienza surrenalica.

Gli studi nell'uomo indicano che l'attività glucocorticosteroidea del betametasone è 10-15 volte maggiore di quella del prednisone.

5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Gli analoghi sintetici degli steroidi surrenalici, come il betametasone fosfato disodico, sono assorbiti dalla sede di iniezione e producono effetti terapeutici locali e sistemici, oltre ad altri effetti farmacologici. CELESTONE CRONODOSE è costituito dall'associazione di un estere solubile e di uno poco solubile del betametasone. Una pronta attività corticosteroidea è ottenuta col betametasone disodio fosfato che viene assorbito rapidamente dopo l'iniezione. Nell'organismo il betametasone fosfato disodico viene rapidamente idrolizzato nella forma biologicamente attiva di betametasone alcool.

Un'attività prolungata è fornita dal betametasone acetato che, essendo praticamente insolubile in acqua, forma un deposito nella sede di iniezione dove viene idrolizzato lentamente ed entra in circolo in un lasso di tempo prolungato.

Con betametasone fosfato disodico marcato per iniezione IM, il picco ematico è stato raggiunto in 60 minuti. L'escrezione del corticosteroide è risultata pressochè completa nel primo giorno; pochissima radioattività è stata escreta nel secondo giorno.

A dosi farmacologiche i corticosteroidi sia naturali come l'idrocortisone o sintetici come il betametasone e i suoi esteri sopprimono l'attività secretrice della corteccia surrenale, con un

meccanismo di controregolazione (feed back) negativa. In base ai valori di idrocortisone plasmatico e di 17-idrossicorticosteroidi (17-OHCs) urinari, si è potuto stabilire che il betametasone per via orale ed il betametasone disodio fosfato per via parenterale hanno un'attività corticosteroidica pronta, con un'emivita biologica di 36-54 ore.

Iniettato da solo, il betametasone disodio fosfato influenza la escrezione di 17-OHCs per non più di 3 giorni. Iniettato intramuscolo in associazione a betametasone acetato ha provocato una depressione surrenalica della durata di 7-10 giorni, indicando che la deacetilazione del betametasone acetato è un processo lento.

Come altri glucocorticoidi, il betametasone è metabolizzato nel fegato ed ha una struttura chimica abbastanza significativamente diversa da quelle dei corticosteroidi naturali da avere un diverso metabolismo. L'emivita plasmatica del betametasone dopo somministrazione orale o parenterale è ≥ 300 minuti, mentre quella dell'idrocortisone è di circa 90 minuti. Nei pazienti con malattie epatiche la clearance del betametasone è risultata più lenta che nei soggetti normali. Una clearance ritardata in pazienti con malattie epatiche è stata riferita anche per altri corticosteroidi.

I valori biologicamente efficaci dei corticosteroidi sono più correlati alla quota non legata alle proteine che alla loro concentrazione plasmatica totale. In uno studio sul legame del betametasone e dell'idrocortisone alle proteine plasmatiche, il betametasone è risultato legato in quantità apprezzabile (mediamente del 62,5%). Tuttavia l'idrocortisone, ai livelli plasmatici normali, era legato per l'89%. Il betametasone si lega principalmente all'albumina e a concentrazioni 100 volte superiori a quelle dell'idrocortisone non ne modifica il legame alle proteine.

Non è stata dimostrata una specifica correlazione fra concentrazioni plasmatiche di corticosteroidi ed effetto terapeutico, perchè gli effetti farmacodinamici dei corticosteroidi persistono in genere oltre la durata di valori plasmatici misurabili.

La disponibilità e la persistenza di betametasone fosfato e acetato in una cavità articolare sono state confrontate determinando le rispettive clearance dal liquido sinoviale, a vari tempi dopo iniezione nell'articolazione del ginocchio di vitelli. La clearance del betametasone disodio fosfato è risultata molto maggiore di quella dell'acetato. Due ore dopo l'iniezione vi era una minima persistenza di fosfato nel liquido sinoviale, mentre era ancora presente una quantità apprezzabile di acetato a distanza di 24 ore. Ad esclusione delle terapie sostitutive, le dosi efficaci e sicure dei corticosteroidi sono state determinate essenzialmente con lavori clinici empirici.

5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

Tossicità acuta: dagli studi effettuati in topi, ratti e cani non sono emerse differenze significative fra le diverse specie.

Nel ratto e nel topo la DL50 del betametasone fosfato disodico è risultata simile (circa 900 mg/kg) dopo somministrazione endovenosa, intramuscolare o intraperitoneale.

Nel topo il farmaco è risultato meno tossico per via orale (DL50 = 1460 mg/kg). Nei roditori la sintomatologia era costituita da ridotta attività, ptosi, polidipsia, poliuria e debolezza muscolare.

Il cane è sopravvissuto a dosi equivalenti a 100 mg/kg di betametasone alcool. Nella settimana successiva alla somministrazione erano presenti polidipsia, poliuria e distensione addominale.

I cuccioli non hanno evidenziato effetti collaterali dopo iniezione singola E.V. di 0,5 mg/kg.

Mutagenesi, effetti sulla fertilità: col betametasone non sono state effettuate prove di mutagenesi che però sono risultate negative con prednisolone.

Negli studi di tossicità cronica nel cane, alte dosi di betametasona per os hanno impedito la comparsa ciclica dell'estro.

Nei ratti accoppiati dopo somministrazione orale di betametasona si è osservata diminuzione della fertilità sia nei maschi che nelle femmine.

Gravidanza: il betametasona fosfato disodico si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio per somministrazione parenterale di dosi pari o doppie di quelle umane. La malformazione predominante era costituita da palatoschisi che è del resto un ben noto effetto dei corticosteroidi in numerose specie animali.

Nel ratto e nel coniglio il betametasona fosfato disodico è risultato embriocida a dosi fra quattro e otto volte la dose umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato bibasico anidro, Sodio fosfato monobasico monoidrato, Benzalconio cloruro
Sodio editato, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 INCOMPATIBILITA'

Non sono noti fenomeni di incompatibilità.

6.3 Periodo di VALIDITA'

18 mesi.

6.4 SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Fiala di vetro incolore riempita con 1 ml di sospensione.

Astuccio da 1 fiala

Astuccio da 3 fiala

6.6 ISTRUZIONI PER L'USO E LA MANIPOLAZIONE

Agitare prima dell'uso. La soluzione è di norma chiara ed incolore; può diventare opalescente dopo agitazione.

Iniettare profondamente nelle grandi masse muscolari, rispettando le procedure della più stretta asepsi. Per le modalità di somministrazione locale vedi istruzioni dettagliate alla voce 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3 fiale : AIC 019644057

1 fiala : AIC 019644044

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

3 fiale: 03 Maggio 1968

1 fiala: 03 Maggio 1968

Rinnovo: giugno 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Luglio 2011

Agenzia Italiana del Farmaco