

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Celestone 0,5 mg/ml solução oral.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mililitro de solução oral contém 0,5 mg de betametasona.

Excipientes com efeito conhecido:

Glicerol (E422) - 600 mg/ml

Propilenoglicol (E1520) - 310 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Celestone está indicado no tratamento de diversas doenças endócrinas, musculoesqueléticas, do colagénio, dermatológicas, alérgicas, oftalmológicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas e outras sensíveis à corticoterapia. A terapêutica hormonal corticosteroide é adjuvante da terapêutica convencional.

Doenças endócrinas: Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (em associação com mineralocorticóides, se aplicável); hiperplasia congénita das suprarrenais; tiroidite não supurativa; e hipercalcemia associada a neoplasia.

Doenças musculoesqueléticas: Como terapêutica adjuvante para administração a curto prazo (nos casos em que se pretende controlar uma crise aguda, ou exacerbação) na artrite psoriática; artrite reumatoide (alguns casos específicos podem exigir uma terapêutica de manutenção com doses reduzidas); espondilite anquilosante; bursite aguda e subaguda; tenossinovite aguda não específica; artrite gotosa; febre reumática aguda e sinovite.

Doenças do colagénio: Durante uma exacerbação ou como terapêutica de manutenção em casos selecionados de lúpus eritematoso sistémico, cardite reumática aguda, esclerodermia e dermatomiosite.

Doenças dermatológicas: Pênfigo; dermatite herpetiforme bulhosa; eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson); dermatite exfoliativa; micose fungóide; psoríase grave; eczema alérgico (dermatite crónica) e urticária.

Estados alérgicos: Controlo de doenças alérgicas graves ou incapacitantes não sensíveis ao tratamento convencional (segundo ensaios adequados), tais como rinite alérgica sazonal ou perene, pólipos nasais, asma brônquica (incluindo mal asmático), dermatite de contacto, dermatite atópica (neurodermatite), reações a fármacos e ao soro.

Doenças oftalmológicas: Situações alérgicas e inflamatórias agudas e crónicas, que envolvam os olhos e seus anexos, como conjuntivite alérgica, queratite, úlceras alérgicas marginais da córnea, herpes zoster oftálmico, irite e iridociclite, coriorretinite, inflamação do segmento anterior, uveíte posterior difusa e coroidite, nevrite ótica, oftalmia simpática, retinite central, nevrite retrobulbar.

Doenças respiratórias: Sarcoidose sintomática; síndrome de Loeffler incontrolável por outros meios; beriliose; tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, quando acompanhada de quimioterapia antituberculosa adequada; enfisema pulmonar; fibrose pulmonar.

Perturbações hematológicas: Trombocitopenia idiopática e secundária nos adultos; anemia hemolítica (autoimune) adquirida; eritroblastopenia (anemia RBC); anemia hipoplástica congénita (eritroide); reações de transfusões.

Doenças neoplásicas: No tratamento paliativo de leucemias e linfomas em adultos e leucemia aguda em crianças.

Estados edematosos: Com o objetivo de induzir diurese ou remissão da proteinúria no síndrome nefrótico, sem uremia, do tipo idiopático ou devido a lúpus eritematoso; angioedema.

Outras: Meningite tuberculosa com bloqueio subaracnoideu ou bloqueio iminente, quando acompanhado de quimioterapia antituberculosa adequada; colite ulcerosa; paralisia de Bell.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As exigências posológicas são variáveis e devem ser individualizadas, de acordo com a doença específica, sua gravidade e a reação do doente.

A dose inicial de Celestone pode variar de 0,25 mg a 8 mg por dia, dependendo da doença específica a tratar. Em situações de menor gravidade, as doses baixas são geralmente suficientes, enquanto que, em determinados doentes, são exigidas doses iniciais mais elevadas. A dose inicial deve ser mantida, ou ajustada, até se notar uma resposta satisfatória.

Se após um período razoável não se observar uma melhoria clínica adequada, Celestone deverá ser suspenso, sendo o doente transferido para uma outra terapêutica.

População pediátrica

Em pediatria, a posologia oral inicial varia, geralmente, entre 17,5 e 250 mcg (0,017 a 0,25 mg) por kg de peso corporal, por dia, ou 0,5 mg a 7,5 mg, por m² de superfície corporal, por dia. As posologias para lactentes e crianças devem ser

reguladas segundo os mesmos princípios adotados para os adultos, e não por uma estrita observância das proporções indicadas pela idade, ou peso.

Quando se observar uma resposta favorável, a dose de manutenção ideal deverá ser determinada, diminuindo a dose inicial em pequenas proporções e a intervalos adequados, até se alcançar a dose mais baixa que permite manter uma resposta clínica conveniente.

Se, numa situação crónica, ocorrer um período de remissão espontânea, o tratamento deverá ser interrompido.

Se o doente estiver sujeito a situações de stress, sem relação direta com a doença em tratamento, poderá ser necessário um aumento da posologia de Celestone. Caso se pretenda suspender o fármaco, após uma terapêutica prolongada, a posologia deverá ser diminuída gradualmente.

Recomendações posológicas para as várias doenças:

Artrite reumatoide e outras doenças reumáticas: Recomenda-se uma dose diária inicial de 1 a 2,5 mg, até se obter uma resposta adequada, geralmente num prazo de 3 a 4 dias, ou por um período de 7 dias. Embora não sejam geralmente necessárias doses mais elevadas, estas podem ser administradas, a fim de se obter a resposta inicial desejada. Se, no prazo de 7 dias, não se registar uma resposta favorável, o diagnóstico deverá ser reavaliado. Logo que se obtenha uma resposta positiva, a dose deve ser diminuída 0,25 mg a intervalos de 2/3 dias, até se determinar a dose de manutenção correta, geralmente de 0,5 a 1,5 mg por dia. No tratamento de ataques agudos de gota, a terapêutica deve ser mantida durante mais alguns dias após os sintomas desaparecerem. A terapêutica com corticosteroides em doentes com artrite reumatoide não exclui a necessidade de medidas de suporte, quando indicadas.

Febre reumática aguda: A dose diária inicial situa-se entre 6 e 8 mg. Depois de conseguido um controlo adequado, a dose total diária deve diminuir 0,25 mg a 0,5 mg/dia, até se obter um nível de manutenção satisfatório. A terapêutica é mantida a este nível por 4 a 8 semanas ou mais. Após suspensão do tratamento, o mesmo deve ser retomado caso haja reativação da doença.

Bursite: Inicialmente, recomenda-se 1 a 2,5 mg por dia, em doses fracionadas. Observa-se, em geral, uma resposta clínica satisfatória em 2/3 dias, após a qual a dose deve ser reduzida, gradualmente, nos dias imediatos e, em seguida, suspensa. De um modo geral, são necessários tratamentos relativamente curtos. Caso haja recorrência, aconselha-se um segundo ciclo de tratamento.

Mal asmático: Neste caso, são necessários 3,5 a 4,5 mg por dia, durante 1 a 2 dias, para controlar a crise. Posteriormente, a dose deve ser reduzida em frações de 0,25 mg a 0,5 mg, em dias alternados, até se obter o nível de manutenção ou a suspensão da terapêutica.

Asma crónica refratária: A dose administrada inicialmente é, em geral, de 3,5 mg por dia (por vezes, é necessária uma dose mais elevada) até ser obtida uma resposta satisfatória, ou durante um período arbitrário de 7 dias, sendo então

reduzida em frações de 0,25 mg a 0,5 mg/dia até um nível de manutenção adequado.

Enfisema ou fibrose pulmonar: O tratamento principia, geralmente, com uma dose diária fracionada de 2 a 3,5 mg durante vários dias, até se observar uma melhoria. A dose diária é então reduzida 0,5 mg cada 2/3 dias, até se alcançar um nível de manutenção satisfatório, geralmente entre 1 e 2,5 mg.

Febre dos fenos refratária (Polinose): A terapêutica deve ser orientada para a obtenção de um alívio sintomático adequado, durante a estação crítica. No 1º dia, recomenda-se 1,5 a 2,5 mg em doses fracionadas e, posteriormente, a dose total diária deverá ser reduzida 0,5 mg por dia, até recorrência dos sintomas. Nessa altura, a dose deve ser ajustada e mantida nesse nível durante a estação crítica (geralmente não mais de 10 a 14 dias) e, em seguida, suspensa. É aconselhável que Celestone seja adicionado a outras terapêuticas antialérgicas adequadas, apenas quando necessário.

Lúpus eritematoso disseminado: O tratamento inicial indicado é geralmente 1 a 1,5 mg ministrados 3 vezes ao dia, durante vários dias, embora, ocasionalmente, sejam necessárias doses mais elevadas para a obtenção de uma resposta satisfatória. A dose deverá ser então reduzida, com moderação, até se alcançar uma dose de manutenção adequada (geralmente entre 1,5 a 3 mg por dia).

Doenças dermatológicas: A dose inicial situa-se entre 2,5 e 4,5 mg por dia, até se conseguir um controlo satisfatório, após o qual a dose deve ser reduzida em frações de 0,25 a 0,5 mg cada 2 ou 3 dias, até se atingir a dose de manutenção satisfatória.

Nos casos de doenças autolimitadas e pouco prolongadas, a terapêutica pode em geral ser interrompida, sem recorrência, após o processo ter sido controlado durante alguns dias. Nas situações que exijam terapêutica de longa duração, a posologia varia. Aconselha-se que o médico consulte a literatura existente, para pormenores sobre os esquemas de tratamento destas doenças.

Doença inflamatória ocular (segmento posterior): A terapêutica inicial é de 2,5 a 4,5 mg por dia, em doses fracionadas, até se obter um controlo satisfatório ou durante um período arbitrário de 7 dias, consoante o que primeiro ocorrer. Em caso de perturbações crónicas que requerem uma terapêutica contínua, a dose será reduzida 0,5 mg/dia até se atingir um nível de manutenção adequado. Geralmente, em situações autolimitadas ou agudas, a terapêutica deve ser suspensa, após um intervalo apropriado.

Síndrome adrenogenital: A posologia deve ser individualizada e ajustada para se manter o nível de 17-cetosteróide urinário dentro de parâmetros normais, sendo geralmente eficaz entre 1 e 1,5 mg por dia, em doses fracionadas.

Posologia diária única: para conveniência do doente e para assegurar um cumprimento adequado da terapêutica, a dose de manutenção diária total pode ser administrada uma vez ao dia, de manhã.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a outros corticosteroides.

Doentes com infeções fúngicas sistémicas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Podem ser necessários ajustamentos posológicos em função da ocorrência de remissões ou agravamentos da doença, da reação individual do doente à terapêutica e da exposição do mesmo a stress emocional ou físico, como infeção grave, cirurgia ou ferimento. Pode revelar-se necessário o seguimento do doente até um ano após a suspensão de uma terapêutica prolongada ou com doses elevadas de corticosteroides.

Os corticosteroides podem encobrir alguns sintomas de infeção, podendo ocorrer novas infeções durante a sua utilização, bem como diminuição da resistência e impossibilidade de localizar infeções.

O uso prolongado de corticosteroides pode produzir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente em crianças) e glaucoma com possível lesão do nervo ótico e potenciar o desenvolvimento de infeções oculares secundárias causadas por fungos e vírus.

Quantidades médias e grandes de corticosteroides podem causar a elevação da pressão arterial, retenção de sal e água e aumentar a excreção de potássio. Estes efeitos são menos prováveis de acontecer com derivados sintéticos exceto quando usados em doses elevadas. Deve considerar-se a restrição do sal e aumento do potássio na dieta dos doentes submetidos a corticoterapia. Todos os corticosteroides potenciam a excreção de potássio.

Enquanto submetidos a corticoterapia, os doentes não devem ser vacinados contra a varíola nem sujeitos a outras medidas de imunização, em especial se medicados com doses elevadas, devido a possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta de anticorpos. No entanto, podem ser tomadas medidas de imunização em doentes medicados com corticosteroides, como terapêutica de substituição, por exemplo, na doença de Addison.

Os doentes que estejam a tomar doses de corticosteroides imunossupressoras devem evitar a exposição a varicela e sarampo, principalmente as crianças. No caso desta ocorrer, deve procurar o seu médico.

A utilização de corticosteroides na tuberculose ativa deve ser limitada aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, em que estes fármacos são usados para controlo da doença, em associação com um regime antituberculoso adequado.

Caso os corticosteroides estejam indicados em doentes com tuberculose latente ou reação à tuberculina, deve manter-se um controlo rigoroso dos doentes, visto poder ocorrer uma reativação da doença. Durante a corticoterapia prolongada, estes doentes devem receber quimioprofilaxia. Se for utilizada rifampicina num programa de quimioprofilaxia, deve ter-se em conta o seu efeito de aumento da depuração hepática dos corticosteroides; pode tornar-se necessário um ajustamento da posologia destes agentes.

Deve ser usada a dose mínima recomendada de corticosteroides para controlar a doença. Quando for possível reduzir a dose, esta deve ser gradual.

A insuficiência secundária das suprarrenais, induzida pelos corticosteroides, pode resultar da suspensão repentina do fármaco, podendo ser minimizada por uma redução gradual da posologia. Tal insuficiência relativa pode persistir meses após a suspensão da terapêutica, pelo que, se ocorrer stress durante esse período, deve reinstituir-se a corticoterapia. Se o doente já se encontrar medicado com corticosteroides pode ser necessário aumentar a dose. Devido à possibilidade da secreção adrenocortical de mineralocorticóides poder ser afetada, deve administrar-se, concomitantemente, sal e/ou um mineralocorticoide.

O efeito dos corticosteroides é potenciado em doentes com hipotiroidismo ou cirrose.

Recomenda-se uma utilização criteriosa dos corticosteroides em doentes com herpes simples ocular, devido a possível ulceração da córnea.

Podem aparecer perturbações psíquicas com a terapêutica com corticosteroides. Os corticosteróides podem agravar a instabilidade emocional ou tendências psicóticas existentes.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em: colite ulcerosa não específica, se houver a probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infeção piogénica; diverticulite; anastomoses intestinais recentes; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão; osteoporose e miastenia grave.

Uma vez que as complicações do tratamento glucocorticoide dependem da posologia e duração da terapêutica, há que ponderar os riscos/benefícios para cada caso individual, em termos de posologia e duração.

Dado que a administração de corticosteroides pode alterar a taxa de crescimento e inibir a produção de corticosteroides endógenos em lactentes e crianças, o crescimento e desenvolvimento destes doentes deve ser cuidadosamente seguido durante tratamento prolongado.

Os corticosteroides podem alterar a motilidade e número de espermatozoides em alguns doentes.

Uma vez que a betametasona tem uma semivida prolongada (36 a 54 horas) associada a efeitos supressores no eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal (HPA), não se recomenda este corticosteroide para administração em dias alternados. Se a terapêutica exigir o seu uso oral prolongado, deverá ser considerado um esquema alternativo de administração em dias alternados com adrenocorticóides de ação intermédia (como a prednisolona, a prednisona ou a metilprednisolona).

Celestone contém propilenoglicol

Celestone solução oral, contém propilenoglicol, que pode causar sintomas semelhantes aos causados pelo álcool.

Celestone contém glicerol

Celestone solução oral, contém glicerol, que pode causar dor de cabeça, distúrbios no estômago e diarreia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de fenobarbital, fenitoína, rifampicina, ou efedrina, pode aumentar o metabolismo dos corticosteroides, reduzindo os seus efeitos terapêuticos.

Os doentes medicados com um corticosteroide e um estrogénio devem ser vigiados, no que se refere a efeitos excessivos dos corticosteroides.

O uso concomitante de corticosteroides e diuréticos expoliadores de potássio pode acentuar a hipocaliémia. O emprego concomitante de corticosteroides e glicosídeos cardíacos pode favorecer a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitálica, associada a hipocaliemia. Os corticosteroides podem aumentar a exopolição de potássio originada pela anfotericina B. Em todos os doentes sujeitos a terapêutica com qualquer destas associações farmacológicas, devem ser monitorizados os eletrólitos séricos e, em especial, os níveis de potássio.

O uso concomitante de corticosteroides e anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou diminuir os efeitos anticoagulantes, sendo geralmente necessário um reajustamento da posologia.

Os efeitos combinados de anti-inflamatórios não esteroides, ou álcool, com glucocorticoides podem originar uma ocorrência crescente ou um agravamento da ulceração gastrointestinal.

Os corticosteroides podem diminuir as concentrações séricas dos salicilatos. O ácido acetilsalicílico deve ser usado com precaução, em conjunto com corticosteroides, na hipoprotrombinemia.

Podem ser necessários ajustamentos posológicos dos fármacos antidiabéticos, quando se administram corticosteroides a diabéticos.

A terapêutica concomitante com glucocorticoides pode inibir a resposta à somatotrofina. Devem ser evitadas, durante a administração da somatotrofina, doses de betametasona superiores a 300-450 mcg (0,3-0,45 mg), por m² de superfície corporal por dia.

Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistato, aumente o risco de efeitos secundários sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteróides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

Interações fármaco/ testes laboratoriais: Os corticosteroides podem afetar o teste do nitroblue tetrazolium nas infeções bacterianas e produzir resultados falsos negativos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Dado não terem sido realizados estudos adequados sobre os efeitos dos corticosteroides na reprodução humana, a administração destes fármacos a mulheres grávidas, lactantes ou em idade fértil exige que os eventuais benefícios da terapêutica sejam avaliados em relação aos potenciais riscos para a mãe, feto ou

lactente. Os lactentes nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para detecção de hipoadrenalismo.

Os corticoides atravessam a barreira placentária e são excretados no leite materno.

Devido à penetração da barreira placentária, os recém-nascidos e lactentes nascidos de mães medicadas com corticosteroides, durante a gravidez, devem ser cuidadosamente examinados para despiste da possível (embora muito raro) ocorrência de cataratas congénitas.

As mulheres submetidas a corticoterapia durante a gravidez devem ser vigiadas, durante e após o parto, para detecção de qualquer insuficiência suprarrenal causada pelo stress associado ao parto.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas de Celestone foram as mesmas observadas com outros corticosteroides e estão relacionadas com a dose e com a duração do tratamento. Normalmente estas reações podem ser revertidas ou minimizadas reduzindo a posologia, sendo esta sempre preferível à interrupção do tratamento.

Perturbações do equilíbrio hidroelectrolítico: Retenção de sódio e de fluidos, insuficiência cardíaca congestiva em doentes sensíveis, perda de potássio, alcalose hipocaliémica, hipertensão.

Musculoesqueléticas: Fraqueza muscular, miopatia corticosteroide, perda de massa muscular, agravamento dos sintomas de miastenia grave, osteoporose, fraturas de compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças do úmero e fémur, fratura patológica dos ossos longos, rutura dos tendões.

Gastrintestinais: Úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, pancreatite, distensão abdominal, soluços, esofagite ulcerativa.

Dermatológicas: Pele fragilizada, petéquias e equimoses, eritema facial, dificuldades na cicatrização de feridas, atrofia cutânea, aumento da sudorese, ausência de reação a testes cutâneos, dermatite alérgica, urticária, edema angioneurótico.

Neurológicas: Convulsões, aumento da pressão intracraniana com edema papilar (pseudomotor cerebral) geralmente após tratamento, vertigens, cefaleias.

Endócrinas: Irregularidades menstruais, desenvolvimento da doença de Cushing, supressão do crescimento fetal ou infantil, insuficiência secundária das suprarrenais e hipófise, especialmente em alturas de stress, como situações de trauma, cirurgia ou doença, menor tolerância aos hidratos de carbono, manifestações de diabetes mellitus latente, aumento das necessidades de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais nos diabéticos.

Oftálmicas: Cataratas subcapsulares posteriores, aumento da pressão intraocular, glaucoma, exoftalmia.

Metabólicas: Balanço negativo do azoto, devido a catabolismo das proteínas, lipomatose (incluindo lipomatose mediastinal e epidural que pode causar complicações neurológicas), ganho ponderal.

Psiquiátricas: Euforia, labilidade emocional, depressão profunda e verdadeiras manifestações psicóticas, alterações da personalidade, hiperirritabilidade, insónia.

Outros: Anafilaxia ou hipersensibilidade e hipotensão ou reações semelhantes a choque.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas: Não é previsível que uma sobredosagem aguda com glucocorticoides, incluindo betametasona, leve a uma situação potencialmente fatal. Exceto em posologias extremas, alguns dias de administração excessiva de glucocorticoides não devem produzir resultados nocivos na ausência de contraindicações específicas, tais como diabetes mellitus, glaucoma ou úlcera péptica ativa ou em doentes submetidos a medicação com digitálicos, anticoagulantes do tipo cumarínico ou diuréticos expoliadores de potássio.

Tratamento: Em caso de ocorrência de sobredosagem, deverá ser considerada a consulta a um centro antivenenos. Considerar as medidas normais de remoção de qualquer fármaco não absorvido, p.ex. a lavagem gástrica. As complicações resultantes dos efeitos metabólicos dos corticosteroides, dos efeitos deletérios da doença básica, ou concomitante, ou provenientes de interações farmacológicas, deverão ser tratadas de uma maneira adequada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.2.2 Glucocorticoides, código ATC: H02AB01.

Os análogos sintéticos dos glucocorticoides, como a betametasona (um derivado sintético da prednisolona), são principalmente utilizados pelos seus potentes efeitos anti-inflamatórios, antirreumáticos e antialérgicos no tratamento de doenças sensíveis à corticoterapia.

Os glucocorticoides causam efeitos metabólicos profundos e variados e modificam a resposta imunológica do organismo a diferentes estímulos. A betametasona possui, não só uma elevada ação glucocorticoide, mas também uma ligeira ação mineralocorticoide.

Farmacologia animal

Em estudos realizados em ratos, betametasona revelou uma maior atividade anti-inflamatória (2,5 vezes) e timolítica (4 vezes) do que a prednisolona, tendo também demonstrado possuir propriedades diuréticas superiores às da prednisolona, no que respeita à excreção da água, sódio e potássio.

Farmacologia clínica

Embora os efeitos fisiológicos, farmacológicos e clínicos dos corticosteroides sejam bem conhecidos, os seus mecanismos exatos de ação não se encontram ainda esclarecidos. As ações predominantes dos corticosteroides, naturais e sintéticos, determinam a sua classificação em glucocorticoides e/ou mineralocorticoides. Em doses farmacológicas, os glucocorticoides naturais (cortisona e hidrocortisona) e os seus análogos sintéticos, tais como a betametasona, são utilizados principalmente pelos seus efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossuppressores.

A betametasona não tem qualquer atividade mineralocorticoide clinicamente significativa, sendo portanto insuficiente como agente exclusivo no tratamento de situações em que possa existir insuficiência das suprarrenais.

Os análogos adrenocorticais sintéticos, incluindo a betametasona, são absorvidos e eficazes quando administrados por via oral.

São detetáveis no sangue níveis de betametasona, 20 minutos após a administração oral no homem. Obtêm-se concentrações plasmáticas máximas 2 horas após a administração oral, as quais diminuem gradualmente ao longo de 24 horas. A semivida da betametasona no sangue, após uma dose oral única, varia de 180 a 220 minutos, podendo até ser superior a 300 minutos. Os glucocorticoides naturais e sintéticos, incluindo a betametasona, são metabolizados no fígado. Verificou-se que, nos doentes hepáticos, a depuração da betametasona foi mais lenta do que em indivíduos saudáveis.

Parece que o nível biologicamente eficaz de corticosteroide se encontra mais associado ao fármaco livre do que à concentração plasmática total do mesmo.

Não se registou qualquer relação específica entre o nível sanguíneo de corticosteroide (total ou livre) e os efeitos terapêuticos, uma vez que os efeitos farmacodinâmicos dos corticosteroides subsistem, geralmente, para além do período em que são mensuráveis os respetivos níveis plasmáticos. Enquanto que a semivida plasmática da betametasona é superior ou igual a 300 minutos, a semivida biológica

é de 36 a 54 horas. Excetuando a terapêutica de substituição, as doses eficazes e seguras dos corticosteroides foram determinadas através de ensaios empíricos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética animal

Em cães, os níveis plasmáticos mais elevados de corticosteroides foram obtidos após a administração oral do fármaco, cuja concentração plasmática pareceu atingir o máximo, decorridas as 3 horas sobre a administração. Após uma injeção intravenosa a cães, a semivida média de betametasona foi de 204 minutos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia animal

Foram administradas a ratos doses diárias de 0,05 mg/Kg a 1 mg/Kg, durante 9 meses. Os ratos que receberam doses de 0,05 mg/Kg e 0,1 mg/Kg não apresentaram qualquer diferença significativa em relação ao grupo de controlo, exceto uma ligeira redução ponderal, ao passo que os medicados com 1 mg/Kg apresentaram alterações tipicamente associadas com corticosteroides, tais como linfopenia, eosinopenia e neutrofilia. Todas as alterações atribuíveis ao tratamento com o fármaco estiveram associadas ao efeito farmacológico da betametasona e não se considerou que qualquer efeito toxicológico inesperado fosse específico da terapêutica.

A betametasona revelou-se negativa no teste de mutagenicidade em células bacterianas (*Salmonella* e *Escherichia*) e no teste de mutagenicidade em células de mamíferos (CHO/HGPRT). Revelou-se positiva no teste in vitro de aberração cromossómica em linfócitos, e forneceu uma resposta equívoca no ensaio in vivo dos micronúcleos de medula óssea do rato. Este padrão de resposta é semelhante ao da dexametasona e hidrocortisona, sendo considerado um efeito de classe dos glucocorticoides.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

- Propilenoglicol (E1520)
- Glicerol (E422)
- Sucralose (E955)
- Ácido cítrico mono-hidratado (E330)
- Fosfato dissódico anidro (E339)
- Aromatizante de laranja
- Ácido fosfórico (E338) (para ajuste de pH)
- Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste de pH)
- Água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após abertura: 3 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo um frasco de vidro ambar de 30 ml, com uma pipeta conta-gotas graduada.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Quinta da Fonte, 19
Edifício Vasco da Gama
2770-192 Paço de Arcos
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celestone solução oral 9222109

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

04 de setembro de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO